Aus der Strahlenabteilung des
Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg
Dirigierender Arzt: Privatdozent Dr. med. Walter Frommhold

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI HÄMATOGENER UND LYMPHOGENER METASTASIERUNG DES MAMMAKARZINOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Stolz
aus Nordhausen

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der Strahlenabteilung des
Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg
Dirigierender Arzt: Privatdozent Dr. med. Walter Frommhold

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI HÄMATOGENER UND LYMPHOGENER METASTASIERUNG DES MAMMAKARZINOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Stolz
aus Nordhausen

Dekan: Professor Dr. med. Helmut Selbach

Referent: Privatdozent Dr. med. Walter Frommhold

Korreferent: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. 7. 1961

Für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Unterstützung bei seiner Bearbeitung danke ich Herrn Privatdozenten Dr. Walter Frommhold, Chefarzt der Strahlenabteilung im Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin.

Mein Dank gilt auch den Oberärzten und Ärzten der Klinik, sowie dem Physiker, Herr Dr. Schoknecht, für die Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Radiojodteste.

Für die Hilfe bei der Bereitstellung von Patienten und bei der Durchführung der Radiojodteste danke ich auch Herrn Professor Dr. Heinz Oeser, außerordentlichem Professor der Strahlenheilkunde und Direktor des Strahleninstituts der Freien Universität Berlin, sowie Herrn Dr. Werner Schumacher, Chefarzt der strahlentherapeutischen Abteilung im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus und Herrn Privatdozent Dr. Trautmann, Oberarzt der Strahlenabteilung im Städtischen Krankenhaus Moabit.

Inhalt

	Seite
Einleitung und Aufgabenstellung	7
I. Die allgemeine Krebsdisposition	9
II. Karzinom und Schilddrüse	11
1. Beobachtungen am Menschen	11
2. Tierversuche	15
3. Grundumsatz und Radiojodtest beim Karzinom	18
4. Der Karzinomstoffwechsel mit und ohne Thyroxineinfluß	19
III. Die Schilddrüse bei der Behandlung maligner Geschwülste	23
1. Behandlung mit Schilddrüsenhormon oder -implantation	23
2. Behandlung durch Thyreoidektomie oder Thyreostatika	27
IV. Eigene Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion bei metastasierenden Mammakarzinomen	29
1. Methodik	29
2. Ergebnisse	30
V. Beurteilung	37
VI. Zusammenfassung	39
Literatur	41

Die Frage des Hormoneinflusses auf metastasierende Geschwülste ist in den letzten Jahrzehnten wiederholt untersucht worden. Insbesondere befaßte man sich mit der Funktion der Hypophyse, des zentralen hormonalen Steuerungsorgans, und sah nach ihrer Ausschaltung in vielen Fällen eine Hemmung des Tumor- und Metastasenwachstums. Im Zuge der Untersuchung der verschiedenen inkretorischen Organe wurde auch die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Krebswachstum geprüft. Einer der letzten Berichte darüber ist der von EDELSTYN, LYONS und WELBOURN aus dem Jahre 1958, in dem die Beobachtung mitgeteilt wird, daß Patientinnen mit Knochenmetastasen bei primären Mammakarzinomen weit häufiger eine herabgesetzte Schilddrüsenfunktion aufweisen als Patientinnen mit gleichen Karzinomen und Weichteilmetastasen. Aufgabe dieser Arbeit ist es, dieses Ergebnis mit Hilfe des Radiojodtestes an hundert Patientinnen mit metastasierenden Mammakarzinomen nachzuprüfen.

Versuche, das Wachstum eines Karzinoms und seiner Metastasen durch Förderung oder Hemmung der Schilddrüsenfunktion günstig zu beeinflussen, werden etwa seit Ende des vorigen Jahrhunderts durchgeführt. Sie werden unterstützt durch die in den letzten Jahrzehnten zunehmend vorherrschende Meinung, daß es sich beim Karzinom primär um eine Allgemeinerkrankung handele, deren sekundäre Erscheinung die lokale Krebsgeschwulst ist. Diese Erkenntnis veranlaßt im Jahre 1938 SAUERBRUCH zu der Bemerkung vor der Deutschen Röntgengesellschaft, die Chirurgie wisse heute, daß sie lediglich grob anatomisch den Geschwulstbezirk aus dem Körper entferne, ohne dadurch die Krankheit an sich beeinflussen zu können.

Später schreibt OESER:

"Der zelluläre Standpunkt im Krebsproblem wird verlassen zugunsten einer umfassenderen Betrachtung, die im Zusammenspiel endo- und exogener Faktoren die Krebsursache sieht. Für den behandelnden Arzt bedeutet dies, daß der Krebs auch anfangs keine örtliche Gewebsveränderung ist, sondern ihr eine Erkrankung des Gesamtorganismus zugehört".

FRÄNKEL sagt schon vor 40 Jahren, daß kein Karzinomkranker nach Entfernung der Geschwulst durch Bestrahlung oder Operation nun von seiner allgemeinen Neigung zum Krebs befreit sei. Und KRETZ unterscheidet vier Faktoren, die zur Entstehung des Krebsleidens führen: Erbfaktor, Stoffwechselstörungen, kanzerogene Substanzen und den Lokalfaktor. Jeder krebsgefährdende Faktor an sich könne zur Entstehung einer Geschwulst führen, die Krebsgefährdung sei nur um so größer, je mehr krebsgefährdende Faktoren zusammenträfen und je stärker jeder Einzelfaktor sei.

I. Die allgemeine Krebsdisposition

Die Existenz der allgemeinen Krebsdisposition wird heute von fast allen Autoren bejaht (BOGOMOLETZ, BÜNGELER, GOLDZIEHER und ROSENTHAL, HASS, ISSELS, KRETZ, KÜRTEN und andere). STÖGER versteht unter der Krebsdisposition schlechthin die im Individuum gelegenen konstitutionellen Momente, die für die Entstehung und Entwicklung der Krebskrankheit maßgebend sind. Die Krebsdisposition bedeutet also einen Zustand, beziehungsweise eine Reaktionseinstellung, bei der am häufigsten bösartige Neubildungen beobachtet werden. Als Ursache wird allgemein eine Umstimmung des vegetativen Nervensystems angesprochen. So spricht BOGOMOLETZ vom Zustand der negativen Anergie, in dem sich die Zellen des Bindegewebssystems befinden müssen, um einen Tumor entwickeln zu können.

KÜRTEN spricht von einem hyposympathikotonen-hypervagotonen Zustand, also einer Rhythmusstörung im vegetativen Nervensystem. Der Krebsträger sei hypadrenergisch und in seinem Energiestoffwechsel herabgesetzt. Die lokale Krebsursache sei dann nur die Präkanzerose. OPITZ meint sogar, daß die Herabsetzung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems eine Vorbedingung für das Entstehen eines Karzinoms sein könne und daß die Wiederherstellung der normalen Erregbarkeit zur Beseitigung des Krebses beitragen könne. STÖGER und KRETZ beschreiben beim Karzinom eine allgemeine hypoergische Stoffwechsellage, ausgezeichnet durch die niederen Temperaturen beim Krebskranken, die geringe Harnmenge und die verlangsamte Darmtätigkeit. Da nach einer Untersuchung von KÖNIG und SASSEN organische Reize (chemische, mechanisch-chronische, entzündlich-chronische, Traumen mit ihren Folgen) nur zu 26 % Ursache der Entstehung von Karzinomen sind, beruht die Entstehung der restlichen 74 % der Krebsfälle nach STÖGER auf der allgemeinen Krebsdisposition.

Auch WEICHHARDT berichtet von einem erheblich herabgesetzten Stoffwechsel bei Karzinomkranken und ist der Ansicht, daß

"bei einer hohen Stoffwechsellage eine Entwicklung maligner Tumoren in den ersten Stadien überhaupt unmöglich gemacht werden kann, während umgekehrt ein dauernd niedriger Stand des Umsatzes eine gewisse Prädisposition für das Tumorwachstum schafft".

II. Karzinom und Schilddrüse

Als Ursache für die zur Krebsdisposition führende Hypoergie oder den gesteigerten Vagotonus wird nun von fast allen Autoren eine Unterfunktion der Schilddrüse angenommen, die zu den Veränderungen im vegetativen Nervensystem führt. Gestützt wird diese Meinung durch Beobachtungen, die in großer Zahl über die wechselnden Beziehungen zwischen der Schilddrüse und dem malignen Wachstum in den letzten Jahrzehnten beschrieben worden sind.

1. Beobachtungen am Menschen

Es kommt äußerst selten vor, daß man ein Karzinom zusammen mit einem M. Basedow oder allergischen Manifestationen bei einem Patienten findet. So meinen BELONOSCHKIN, FROMME, NIEDERMAYER, OPITZ, STÖGER und andere, daß Basedow und Karzinom niemals oder jedenfalls nur äußerst selten zusammen vorkämen. Auch FRÄNKEL schreibt, daß bei der Hyperthyreose nur zu einem geringen Prozentsatz, beim M. Basedow gar kein Karzinom vorkäme. Er nennt daher den M. Basedow "eine Dysfunktion und eine Abwehrmaßnahme des Körpers". Zur Unterstützung dieser Ansicht machte er folgenden Versuch: er machte Ziegen durch Thyroxininjektionen basedowkrank, spritzte krebskranken Tieren das Serum dieser Ziegen ein und beobachtete einen Rückgang der Geschwülste. FRÄNKEL schließt daraus, daß im Blut der Basedowkranken ein bisher unbekannter Stoff vorhanden sein müsse, der diesem eine "natürliche" Abwehrkraft gegen das Karzinom verleihe. Auch BERNHARDT ist der Meinung, daß die Schilddrüse beziehungsweise das Thyroxin die Entwicklung eines Karzinoms hemmen und ein entwickeltes Karzinom nicht selten zu schwächen vermögen. BECK und KRANTZ sind ganz allgemein der Ansicht, daß die Schilddrüse, wie sie eine Wirkung auf den ganzen Organismus ausübe, auch das Tumorwachstum beeinflusse.

KREUZFUCHS sah bei 1500 Obduktionen nur einen Fall von Karzinom und Basedow. STÖGER untersuchte Blutdruck, Diurese, Verdauung, Stoffwechsel, seelisches Verhalten und andere Vorgänge und fand beim M. Basedow und beim krebskranken beziehungsweise krebsdisponierten Patienten fast in allen Punkten entgegengesetzte Ergebnisse. Auch BLUMENTHAL berichtet von Wachstumshemmungen besonders bei Mammakarzinomen, wenn eine Überfunktion der Schilddrüse vorliegt.

ELSNER hält diese Befunde jedoch für weniger bedeutsam, da beide Krankheiten nur selten gemeinsam vorkommen könnten, weil sie ganz andere Altersstufen bevorzugten.

Zu entgegengesetzten Ergebnissen kommen dagegen GENNES und BRICAIRE, die in einigen Fällen von klinisch nachgewiesener Hyperthyreose das Auftreten von bösartigen Erkrankungen beobachteten. Ähnliches berichten auch FICHERA und MORATTI Diese untersuchten den Zustand der Schilddrüse bei Frauen mit Mammakarzinomen, die sonst keinerlei Krankheitserscheinungen aufwiesen. Sie fanden bei 80 % eine Hyper-, bei 4 % eine normale und bei nur 10 % der Frauen

eine Hypofunktion der Schilddrüse. Beim weiblichen Genitalkarzinom fand MORATTI dagegen bei 80 % der Patientinnen eine normale Schilddrüsenfunktion und bei nur 20 % einen Status hyperthyreoticus. Auch STUART-LOW sah niemals bei einem Patienten gleichzeitig Karzinom und Myxoedem. Andererseits fand er bei solchen Patienten, die an zehrenden Krankheiten wie Tuberkulose oder Karzinom gestorben waren, vergrößerte Schilddrüsen mit verstärkter Aktivität. Außerdem bemerkte er bei den Krebskranken meistens eine Pulsbeschleunigung, für die er auch die erhöhte Schilddrüsentätigkeit verantwortlich machte. G. SCHMIDT berichtet ebenfalls von einigen Fällen eines gemeinsamen Auftretens von Karzinom und M. Basedow. Im großen und ganzen überwiegt jedoch die Beobachtung, daß das gemeinsame Auftreten des M. Basedow mit einem Karzinom ein seltenes Vorkommnis ist.

Dementgegengesetzt gibt es viele Beobachtungen, die das verstärkte Auftreten von Karzinomen bei Hypothyreosen beschreiben. Als erster erkennt FRÄNKEL im Jahre 1921 diesen Zusammenhang:

"Karzinomatöses Gewebe hat eine viel größere Affinität zum Jod als gesundes. Diese größere Aufnahmefähigkeit bedingt auch anfangs eine stärkere Arbeitsleistung für die Schilddrüse bis zur Form der Hyperfunktion (Basedow); überarbeitet, streikt schließlich dieselbe, der Gewebshunger nach Jod kann nicht gestillt werden - er stellt vielleicht gleichzeitig ein Abwehrmoment dar - und so fällt dann unter dem Zeichen der Hypofunktion die beim Karzinom oft beobachtete Struma auf, die eine schlechte Prognose gibt."

Im Jahre 1923 greift dann BAYARD dieses Problem wieder auf und spricht als erster von der Hypothyreose als einem Faktor, der entscheidend zur Karzinomdisposition beitrage. Dann hat STOCKS diese Frage eingehend statistisch untersucht. Er findet bei Untersuchungen in England und in der Schweiz, daß Strumen und andere Schilddrüsenanomalien bedeutend häufiger bei Krebs als bei anderen Todesfällen vorkämen, kurz, daß dort, wo die höchste Zahl an Kropferkrankungen zu finden sei, auch die größte Krebsmortalität herrsche. Dieses Ergebnis wird später durch die statistischen Untersuchungen von Mc CLENDON in Amerika bestätigt. Aus einer amerikanischen Klinik berichtet auch LOESER, daß von 150 myxoedematösen Patienten sechs bösartige Geschwülste entwickelten, während man das gleiche nur bei sieben von 1300 hyperthyreoten Patienten sah. NAEGELI zitiert eine Zusammenstellung des schweizerischen eidgenössischen Gesundheitsamtes, nach der in den Jahren 1933 bis 1935 bei Männern und Frauen 23 %, also fast ein Viertel aller Krebstodesfälle, Kropfträger waren. Auch REPERT findet bei Krebskranken ein zehnmal höheres Kropfvorkommen als normal. BREITNER zählt bei Frauen mit gynäkologischen Karzinomen 30 % Strumaträgerinnen, während die Vergleichszahl bei allgemein chirurgischen Patientinnen 15 % ergibt.

Mit dem Verhältnis zwischen der Schilddrüse und den Genitalorganen der Frau beschäftigt sich RIMBACH. Er findet bei Patientinnen mit Korpuskarzinomen weit mehr vorangegangene Strumektomien, als im Durchschnitt zu erwarten war. REDING untersucht die Schilddrüsen

von Krebskranken und findet bei 8,4 % der Männer und 20 % der Frauen makroskopisch deutliche Veränderungen, wobei die atrophische Sklerosierung noch als normal angesehen wird. Für eine Unterfunktion sprechen sowohl der niedrige Grundumsatz als auch der respiratorische Quotient nüchtern und nach Glucosezufuhr, der Tonus des vegetativen Nervensystems und die Empfindlichkeit gegen Insulin. Aber schon im Jahre 1913 berichtet PEREZ von mehreren Fällen von Kehlkopfkrebs, bei denen er eine vollständige Atrophie der Schilddrüse vorfand. Später untersucht dann SOMMERS die Schilddrüsen an Brustkrebs gestorbener Frauen und findet sie in 59 % der Fälle atrophisch. In Japan soll es nur 0,8 % Todesfälle an Krebs geben, FRÄNKEL führt das auf den vielfachen Genuß von jodhaltigen Algen als Gemüse zurück. Auch LELLI untersucht die Schilddrüsen Krebskranker, findet aber, daß sich aus dem histologischen Bild kein eigentlicher Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und den bösartigen Geschwülsten ableiten lasse. Er meint, daß die Schilddrüsenveränderungen bei Tumorpatienten eher den im Alter vorkommenden Drüsenveränderungen gleichzusetzen seien. ISHOMOTO findet bei der histologischen Untersuchung von 62 Schilddrüsen Krebskranker in 29 % der Fälle eine ausgeprägte Epitelhyperplasie und verhältnismäßig häufig eine Struma nodosa mit sklerotischen Veränderungen der kleinen Arterien.

DESAIVE stellt fest, daß 29 % der gutartigen Schilddrüsenerkrankungen von Karzinomen anderer Organe begleitet sind, wobei die Karzinome der Frauen bei weitem überwiegen und darunter wiederum als hauptsächliche Lokalisation das Mammakarzinom, gefolgt von den Unterleibskarzinomen. DESAIVE beobachtet sogar, daß sich latente und unbekannte Karzinome bei der Behandlung mit thyreostatischen Medikamenten besonders schnell und bösartig entwickeln und fordert daher, daß kein therapeutischer Eingriff bei einer Schilddrüsenerkrankung gemacht werden dürfe, wenn nicht vorher alle diagnostischen Hilfsmittel erschöpft worden seien, ein latentes oder wenig hervortretendes Karzinom zu erkennen. In diesem Sinne äußert sich auch LOESER auf Grund seiner Erfahrungen an hundert partiell thyreoidektomierten Patientinnen, bei denen er sechs Mamma- und ein Zervixkarzinom beobachtet. Bei mit Thyroxin behandelten Kontrollpersonen sieht LOESER nur die Entwicklung weniger Mastitiden. Er schließt daraus, daß ein Mangel an Thyroxin das Krebswachstum fördere:

"The defence mechanism against tumour formation cannot be maintained when there is insufficient thyroid hormone, whatever the cause for this deficiency may be."

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung von THEILHABER, der bei einer Kropffamilie fast sämtliche Mitglieder an einem Karzinom sterben sah. Er schließt daraus, daß die gute Funktion der Schilddrüse ein Hindernis für das Krebswachstum sei. Diese Ansicht wird auch von KRETZ geteilt. SPENCER stellt fest, daß der Jodgehalt der Schilddrüse sein Maximum im Erwachsenenalter erreiche und bis zum 50. Lebensjahr konstant bleibe. Danach komme es zu einer allmählichen Abnahme. Er sieht nun einen Zusammenhang zwischen ab-

nehmender Schilddrüsenfunktion und zunehmender Krebsdisposition darin, daß das Alter, in dem die Abnahme des Jodgehaltes der Schilddrüse beginne, im allgemeinen mit der Altersstufe zusammenfalle, in der das maligne Wachstum beim Menschen ein hervorstechendes Merkmal werde. Nach der Meinung von STÖGER muß zur Entstehung der Karzinomdisposition das Stadium der Hypoergie und Schilddrüsenunterfunktion möglichst schnell erreicht werden, wie es häufig nach dem Klimakterium der Fall ist.

Als weitere Beweise für den Einfluß der Schilddrüse auf das Krebswachstum werden die Veränderungen im Blutlipoidspiegel, Histamin-Zellgehalt und Blutcholesterinspiegel angeführt.

LOESER findet bei hypothyreoten Patienten im Gegensatz zu den hyperthyreoten Patienten einen niedrigen Lipoidspiegel im Blut und einen hohen Histaminspiegel in den Körperzellen. Beide Faktoren sind nach seiner Meinung thyroxinabhängig und haben eine Wirkung auf das Tumorwachstum:

"After our investigations one could say that increase of thyroid hormone in blood, heigh histamine content of tissues, and low blood lipids were associated with a decreased tendency to tumour formation."

Den Blutcholesterinspiegel untersucht STÖGER und findet, daß dieser beim Karzinom stark erhöht und beim M. Basedow erniedrigt sei, und daß der erhöhte Blutcholesterinspiegel durch Thyroxin gesenkt werden könne. BARNES, ARONS, FOSTER und WRIGHT finden bei 18, 9 % der Krebskranken den Blutcholesterinspiegel erniedrigt.

BURGKHARDT ist der Auffassung, daß die Schilddrüse eine der großen Entgiftungsanlagen des Körpers sei und zwar mit höchster Wahrscheinlichkeit für die Eiweiße und ihre Abbauprodukte. Er ist der Überzeugung, daß ein Karzinom nur dort entstehen könne, wo das für die Körperentgiftung wichtigste Organ, nämlich die Schilddrüse, ungenügend funktioniere:

"Die Schilddrüse scheint der Wächter zu sein über die normalerweise im Körper auftretenden Eiweißgifte. Ist sie nicht mehr imstande, diese zu paralysieren, dann entsteht die Basis, auf der sich das Karzinom an irgendeinem Orte im Körper ansiedeln kann."

TRUTTWIN billigt der Schilddrüse nur eine mittelbare Wirkung auf das Karzinom über die Hypophyse zu. Durch die Hypophyse übe die Schilddrüse eine Wirkung auf das Geschlechtshormon aus, die Schilddrüse allein habe gar keine Wirkung.

Bei der Frage der Beziehungen zwischen Schilddrüse und Karzinom darf nicht unerwähnt bleiben, daß EITEL und LOESER schon vor über 20 Jahren im normalen Blut einen Stoff fanden, der eine antithyreotrope Schutzkraft ausübt. Dieses antithyreotrope Schutzvermögen des Blutes ist abhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse, es wird durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens verstärkt. Die antithyreotropen Schutzstoffe machen also die Schilddrüse gegen das thy-

reotrope Hormon refraktär. EITEL kann nun zeigen, daß sich dieser antithyreotrope Schutzstoff in dem Serum Krebskranker vermehrt nachweisen läßt: die Sera Karzinomkranker enthalten in 60,7 % der Fälle antithyreotrope Substanz, während dieser Befund bei allen übrigen Patienten nur zu 25 % höchstens erhoben werden kann.

2. Tierversuche

Da sich die Befunde beim Menschen zu sehr widersprechen und immer wieder sowohl von positiven als auch von negativen Einflüssen auf das Geschwulstwachstum berichtet wird, versucht man im Tierversuch durch immer neue Untersuchungen und Versuchsbedingungen, die wirkliche Stellung der Schilddrüse bei der Krebskrankheit zu erkennen. Aber auch dabei kommt man zu den gleichen widersprechenden und uneinheitlichen Ergebnissen, die man schon bei Beobachtungen der menschlichen Klinik und Pathologie gefunden hatte. Auch darf man die Befunde aus dem Tierversuch nicht ohne weiteres mit denen, die beim Menschen gefunden werden, gleichsetzen, wie LOESER betont, da zum Beispiel ein großer Unterschied zwischen dem ererbten Mammakarzinom der Mäuse und dem Mammakarzinom der Frau bestehe. Virginelle und kastrierte Mäuse von Stämmen mit einem hohen Brustkrebsvorkommen litten selten an Mammakarzinomen. Virginelle oder unverheiratete Frauen erwürben dagegen Mammakarzinome häufiger als verheiratete Frauen, die Kinder bekommen haben.

Viele Untersuchungen befassen sich mit dem morphologischen Bild der Tierschilddrüsen sowohl bei künstlichen als auch bei spontanen Karzinomen. LARIONOW untersucht die Schilddrüse von Ratten und Mäusen nach Impf- und Spontankarzinomen dieser Tiere. Dabei findet er in den Schilddrüsen der gesunden Tiere mit dem zunehmenden Alter eine allmähliche Abnahme der Follikelepithelhöhe und eine Zunahme des sich in den Follikeln anhäufenden Kolloids, Erscheinungen, die wahrscheinlich mit der dem Alter physiologisch entsprechenden Abnahme der Drüsenfunktion parallel vor sich gehen. Die Drüsen der Mäuse mit Spontankrebs der Mamma zeigten nun gewöhnlich eine Abflachung des Epithels und Veränderungen der Kolloideigenschaften, also Symptome der Störung ihrer Tätigkeit. Um diese Feststellungen zu erhärten, prüft LARIONOW noch die Schilddrüsenaktivität an der Beschleunigung der Metamorphose von Amphibienlarven (Kaulquappen), da diese eine starke Empfindlichkeit gegen die Wirkung des Schilddrüsenhormons aufweisen. Auch dabei findet er eine Bestätigung seiner Versuchsergebnisse und schließt daraus, daß die Möglichkeit nicht ausgeschlossen sei, daß der Zustand der Funktionsabnahme der Schilddrüse als eine Bedingung zur Bildung des Krebses der Mamma bei Mäusen von Bedeutung sein könne.

Ähnliche Befunde kann JACOBS erheben, der bei Mammatumoren von Tieren eines zu Krebs neigenden Mäusestammes bei den Schilddrüsenuntersuchungen eine Abnahme der Epithelhöhe und Zunahme des Follikeldurchmessers findet, vergleichbar den Erscheinungen bei gesunden Mäusen einer höheren Altersstufe. JACOBS schließt daraus, daß das Alter und das Vorhandensein von Tumoren mit einer herabge-

setzten Schilddrüsenfunktion einhergehen können. Schilddrüsenveränderungen bei spontanen Mammatumoren der Ratte findet auch HÜTER; MISCENKO beschreibt bei experimentell erzeugtem Rattenkrebs eine Verkleinerung der Schilddrüse und der Keimdrüsen. Im Gegensatz zu diesen Befunden berichten MERCIER und GOSSELIN von mehreren Untersuchungen, bei denen sich eine Hyperaktivität der Schilddrüse findet und kommen daraufhin zu dem Schluß, daß die verstärkte Funktion der Schilddrüse beziehungsweise Schilddrüsenhormonzufuhr die Entstehung von Lymphosarkomen, mit denen sie ihre Untersuchungen durchführen, begünstigen, die Auswirkungen ererbter Anlagen dagegen hemmen könne.

Die meisten Untersuchungen über den Einfluß der Schilddrüse auf das maligne Wachstum im Tierversuch werden aber durch die Zufuhr von Schilddrüsenhormon oder Implantation von Schilddrüsengewebe oder entgegengesetzt durch die Verabreichung von Thyreostatika oder Thyreoidektomie durchgeführt.

Das Verhalten der Tierkarzinome nach Thyroxinzufuhr untersuchen ANARDI; CRAMER und HORNING; TUTAIEV, ISICHENKO und FILIPPOWA; WEICHHARDT und andere. WEICHHARDT beobachtet bei Mäusen mit implantierten Adenokarzinomen nach Thyroxinbehandlung eine Wachstumsminderung der Tumoren von 42,1 % gegenüber Kontrolltieren. Auch ANARDI; BARBERIS; GILROY; GRAD; HERBUT, KRAEMER und JACKSEN; MEITES und andere beobachten nach den Thyroxininjektionen ein Zurückgehen oder wenigstens ein verlangsamtes Wachstum der Tumoren und eine Lebensverlängerung gegenüber Kontrolltieren, wobei natürliches Thyroxin dem synthetischen in der Wirkung überlegen sei, wie auch von SPENCER berichtet wird.

TUTAIEV, ISICHENKO und FILIPPOWA stellen bei Teerpinselungen der äußeren Haut fest, daß die funktionelle Tätigkeit der Schilddrüse schon herabgesetzt ist, bevor sich Neubildungen der Haut zu entwickeln beginnen. Sie finden, daß der Jodgehalt der Schilddrüse bei Tieren nach Teerpinselung niedriger sei als bei normalen Kontrolltieren desselben Alters. BATHER und FRANKS sind der Ansicht, daß Thyroxin auf schon angegangene Tumoren überhaupt keinen Einfluß habe, sondern nur wirke, wenn es gleichzeitig mit dem karzinogenen Stoff gegeben werde, da es dann durch die Erhöhung des Stoffwechsels einen wichtigen Einfluß bei der Zerstörung des Karzinogens besitze. Auch KROTKIN und JUZAKOW sind der Meinung, daß eine langdauernde Thyroxinbehandlung in der Wachstumsperiode der Geschwulst ohne Einfluß auf deren Entwicklung bleibe, während die gleiche Behandlung, falls sie sofort nach der Tumortransplantation einsetze, eine gewisse wachstumshemmende Wirkung auszuüben pflege.

Bemerkenswert ist die Beobachtung von MUROHARA, der an transplantierten Ratten- und Mäusesarkomen eine Wachstumsminderung nach der Injektion hoher Thyroxindosen sieht. Injiziert er jedoch nur kleinere Mengen Thyroxin, so kommt es zu einer Wachstumsbeschleunigung. MILLER und GARDNER beschreiben eine geringe Tumorentwicklung bei kastrierten Mäusen, die nach intralienaler Ovarialverpflanzung mit

einer schilddrüsenextraktreichen Diät ernährt wurden. Auch MATSUOKA beschreibt eine Wachstumsverzögerung bei transplantierten Rattensarkomen und eine geringere Metastasierung nach der Implantation von Schilddrüsengewebe.

Verschiedene Autoren berichten auch über die Wirkung der Behandlung mit thyreotropem Hormon. CRAMER und HORNING können die spontane Entwicklung von Mammakarzinomen bei dazu disponierten Mäusestämmen durch das thyreotrope Hormon verhindern, auch bei längerer Verabreichung von östrogenem Hormon kommt es bei gleichzeitiger Gabe von thyreotropem Hormon zu keinem malignen Wachstum. DONTENWILL findet bei intaktem Tier eine Tumorhemmung durch thyreotropes Hormon, bei hypophysektomiertem Tier dagegen eine Wachstumsförderung der Tumoren. Keine Hemmung der Östrogenwirkung auf die Tumorentwicklung der Brustdrüse nach der Behandlung mit thyreotropem Hormon sieht LACASSAGNE.

Auch hinsichtlich des Thyroxins gibt es verschiedene Arbeiten, die ihm einen Einfluß auf das maligne Tumorwachstum im Tierversuch absprechen. So sehen ARLOING, JOSSERAND und CHARACHON; FERGUSON, TEMPLETON, PATRAS und Mc JUNKIN; MISCENKO, FOMENKO und BURNAS; SUGIURA und endlich SCIESINSKI weder einen hemmenden, noch einen fördernden Einfluß auf die transplantierten Karzinome oder auf die Überlebenszeit der Tumorträger gegenüber den Kontrolltieren.

Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen die von FEDOR, ERÖS und KÚNOS, die der Schilddrüse nach ihren Tierversuchen eine grundsätzlich wachstumssteigernde Wirkung auf maligne Geschwülste zumessen. Diese Autoren sprechen sogar vom Thyroxin als einer jener wenigen Substanzen, die eine entschieden fördernde Wirkung auf das Karzinom besäßen. Auch SANNIE und ALPHANDERY finden eine Wachstumsförderung der Geschwülste nach Verabreichung von Schilddrüsenextrakten. Über gleiche Beobachtungen berichten auch LANG und NISHIDA. MORRIS, WOLFF und UPTON sehen einen beschleunigten Todeseintritt durch transplantierte Leukämie nach Thyroxingaben an euthyreote Tiere.

Um die Wirkung des Thyroxinmangels auf das Tumorwachstum zu studieren, wurden Tiere mit transplantierten Geschwülsten thyreoidektomiert. Auch hierbei ergeben sich verschiedene Befunde. Eine Wachstumshemmung der Tumoren nach Schilddrüsenentfernung sehen KOSUGI; MORRIS, WOLFF und UPTON; SANNIE und ALPHANDERY und auch YANO. Nicht nur von einer Wachstumshemmung, sondern sogar von einem Rückgang des Tumors berichten REISS und BALINT, die diese Wirkung so erklären, daß es durch die Thyreoidektomie in der Hypophyse sekundär zu einer Unterproduktion an Wachstumshormon komme, da nach Zufuhr dieses Hormons sowohl das Tier als auch der Tumor weiterwüchsen. Mit einem Thyreostatikum behandeln DARGENT, VIALLIER und GUINET Tiere mit aufgepfropften Tumoren, auch sie beschreiben einen deutlichen Wachstumsrückgang. Die gleichen Autoren finden, daß es im Rattenversuch nach totaler Thyreoidektomie zugunsten einer vielleicht gonadotropen Hypophysenreaktion zu einer

Verschlimmerung des Tumors komme. Eine partielle Thyreoidektomie führe jedoch zu einer Hyperplasie des restlichen Schilddrüsengewebes unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens. MORIMOTO sieht nach Schilddrüsenentfernung keinen Unterschied bei der histologischen Untersuchung der Tumoren der so behandelten Tiere gegenüber den Tumoren der Kontrolltiere. Dagegen beschreiben MATSUOKA und auch NOZU eine Wachstumsbeschleunigung der Geschwülste nach Thyreoidektomie, NOZU nur, wenn die thyreoidektomierten Tiere bei der Tumorverpflanzung bereits Ausfallserscheinungen aufwiesen. Auch KARNICKI berichtet von einer dreifachen Wachstumsbeschleunigung der Kaninchenteerkarzinome nach Thyreoidektomie.

Einen anderen Weg beschreiten SANNIE und ALPHANDERY und ZAKRZEWSKI. Die Ersteren legten eine Gewebekultur von Geschwulstzellen an und beobachteten, daß das Wachstum dieser Geschwulstzellen durch die Zugabe von Thyroxin stimuliert wurde. ZAKRZEWSKI legte Kulturen mit Schilddrüsengewebe an und brachte diese Kulturen mit denen von Sarkomzellen zusammen. Auch hier wird ein deutlich wachstumsfördernder Einfluß der Schilddrüsenkulturen beobachtet und beschrieben.

3. Grundumsatz und Radiojodtest beim Karzinom

Grundumsatzbestimmungen beim Karzinomkranken werden verschiedentlich durchgeführt und beschrieben. Meist wird von Erhöhungen des Umsatzes berichtet. KÖNIGER findet den Gesamtstoffwechsel der Krebskranken durchweg um 10 - 30 % gesteigert, GRAFE sieht Steigerungen vor allem bei progredientem Wachstum und großen Geschwulsten besonders des Intestinaltraktes und der Gallenblase, während Epitheliome und Mammatumoren bei seinen Patienten meist normale Grundumsatzwerte aufweisen. HEINDL und TRAUNER finden sowohl Erhöhungen als auch normale Werte; bei mehr als der Hälfte der Krebskranken (59,5 %) sehen BARNES, ARONS, FOSTER und WRIGHT den Grundumsatz erhöht. Es kann aber eine direkte Beziehung zwischen der Erhöhung des Grundumsatzes und der Geschwindigkeit des Tumorwachstums festgestellt werden. Nach der Auffassung von STÖGER sprächen diese Ergebnisse aber nicht gegen seine Ansicht von der hypoergischen Reaktionseinstellung der Krebspatienten, da auch der hypoergische Patient durch das Auftreten des Tumors in einen Reizzustand versetzt würde, der eben unter Umständen nicht nur in einer Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und einer Leukozytose seinen Ausdruck finde, sondern auch in einer Stoffwechselsteigerung. Zu dem Bild der hypoergischen Reaktionslage passen die Befunde von LOUROS und GAESSLER und von REDING, die bei Krebspatienten einen erniedrigten Grundumsatz finden.

Genauere Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion sind erst seit der Einführung des Radiojodtestes in die Diagnostik möglich. Über ihre Beobachtungen bei der Anwendung dieses Verfahrens an Karzinompatienten berichten kürzlich EDELSTYN, LYONS und WELBOURN. Die Untersuchungen werden an 67 Patientinnen durchgeführt, die wegen fortgeschrittener Mammakarzinome kurz vor der Hypophysektomie

stehen. Die mitgeteilten Befunde überraschen nun insofern, als die Verfasser bei den Patientinnen mit Mammakarzinomen und Skelettmetastasen eine abnorm niedrige Schilddrüsenfunktion vorfinden, die in einigen Fällen mit den Werten des Myxoedems übereinstimmt, obgleich keine klinischen Anzeichen für eine so stark herabgesetzte Schilddrüsenfunktion vorhanden sind. Die Patientinnen mit Mammakarzinomen und örtlichen Metastasen zeigen dagegen eine normale Schilddrüsenfunktion. Metastasen in der Schilddrüse werden, soweit das durch eine klinische Untersuchung möglich ist, ausgeschlossen, außerdem sind, nach Meinung der Verfasser, Schilddrüsenmetastasen meist klein und ohne Wirkung. Im Gegensatz zu diesen Befunden berichten BARNES, ARONS, FOSTER und WRIGHT, daß bei 21,6 % ihrer Krebspatienten die Jodspeicherungsverlaufskurve einen erhöhten Verlauf gezeigt habe.

4. Der Karzinomstoffwechsel mit und ohne Thyroxineinfluß

Unter anaeroben Bedingungen beginnt jedes tierische Gewebe zu glykolysieren, das heißt, es bildet Milchsäure. Die Glykolyse wird vermindert oder verschwindet ganz, sowie Sauerstoff zu diesem Geschehen hinzutritt. Eine solche Verknüpfung von Atmung und Glykolyse, die von Pasteur erstmals bei der Hefe beobachtet wird, bezeichnet man als Pasteurreaktion (EDLBACHER-LEUTHARDT). Die malignen Gewebe zeigen nun aber eine besondere Art des Kohlenhydratstoffwechsels, wie WARBURG feststellen kann. Sie glykolysieren auch bei Anwesenheit von Sauerstoff, verhalten sich also anders als gesunde Gewebe, die unter normalen Bedingungen nur atmen. WARBURG nahm zuerst an, daß diese Glykolyse unter Anwesenheit von Sauerstoff, die aerobe Glykolyse, spezifisch für das Tumorgewebe sei, es konnte aber von DRUCKREY gezeigt werden, daß auch normale Gewebe nach entsprechender Schädigung einen Glykolysetyp zeigen können, der dem bösartiger Gewebe zu entsprechen scheint. DRUCKREY zeigt auch den Unterschied: geschädigte normale Gewebe zeigen die aerobe Glykolyse nur vorübergehend, sie normalisieren ihren Stoffwechsel nach kurzer Zeit wieder oder müssen zugrunde gehen. Tumorzellen behalten dagegen ihren charakteristischen Stoffwechsel und vererben ihn sogar. Als Maß für die aerobe Glykolyse der Tumorzellen gilt nach HERKEN das Überwiegen der Kohlensäurebildung über den Sauerstoffverbrauch, also die Bildung von Extrakohlensäure. Dieses ist auf ein Austreiben von Kohlensäure durch fixe Säuren, im Falle des Tumorgewebes durch Milchsäure, die durch die glykolytische Spaltung entstanden ist, zu beziehen. Es hat sich seither in der Literatur eingebürgert, die Extrakohlensäurebildung schlechthin als aerobe Glykolyse zu bezeichnen (HERKEN).

Wie kommt es nun überhaupt zur Entstehung von Krebszellen? Nach WARBURG vollzieht sich der Übergang von der normalen zur Krebszelle in zwei Phasen. Die erste Phase besteht aus einer irreversiblen Schädigung der Atmung, irreversibel deshalb, weil die Atmung der Krebszellen nie wieder ansteigt. Die Atmungsschädigung darf aber nicht so groß sein, daß die Zelle abgetötet wird, da sich ja in diesem Falle keine Krebszellen mehr bilden könnten. Geschädigt ist die Atmung immer dann, wenn sie zu wenig energiereiches Phosphat, also Adeno-

sintriphosphorsäure (ATP), bildet, sei es, daß der Sauerstoffverbrauch vermindert worden ist, sei es, daß bei unvermindertem Sauerstoffverbrauch die Koppelung zwischen Atmung und ATP-Bildung aufgehoben ist. Daß die irreversible Schädigung der Atmung tatsächlich entscheidend zur Entstehung der Krebszellen beiträgt, konnten GOLDBLATT und CAMERON zeigen, die Herzfibroblasten in Gewebekultur jahrelang intermittierend Sauerstoffmangel aussetzten und schließlich transplantable Krebszellen erhielten, während in den Kontrollkulturen, ohne Sauerstoffmangel, keine Krebszellen entstanden.

Ist die Atmung von Körperzellen irreversibel geschädigt worden, so sind aber noch keine Krebszellen entstanden. Denn als zweite Phase dieses Prozesses muß es nun zu einem Anstieg der Gärung kommen, und zwar zu einem solchen Anstieg der Gärung, daß der Ausfall der Atmung energetisch kompensiert wird. Zu dieser Gärungssteigerung benötigen die Zellen viel Zeit und viele Zellteilungen. So erklärt sich auch die lange Latenzzeit der Krebsentstehung; das ist einfach die Zeit, die gebraucht wird, damit nach einer Zellschädigung die Gärung ansteigen kann. Die treibende Kraft dazu ist einzig und allein der Energiemangel, dieser zwingt die Zellen, die verlorene Atmungsenergie durch Gärungsenergie zu ersetzen. Bei dieser Umstellung der Zellen in der Energiegewinnung gehen die schwächer gärenden Zellen zugrunde, die stärker gärenden bleiben am Leben. Haben die Zellen den Atmungsausfall durch den Gärungsanstieg energetisch kompensiert, dann ist aus der normalen Zelle eine Krebszelle entstanden.

Vergleicht man nun die Ausbeuten von Glykolyse und Atmung miteinander, so zeigt sich, daß die Atmung mit geringem Substratverbrauch große Energiemengen freimachen kann, die Glykolyse bei gleichem Substratverbrauch wesentlich weniger (HESS). Stellt man die Atmungs- und Glykolysewerte von normalen und krebsigen Zellen einander gegenüber und berechnet man die Energieausbeute, so findet man, daß beide Zellarten etwa die gleichen Mengen an nutzbarer Energie (ATP) liefern können, sie unterscheiden sich also nur durch die Art der Energieproduktion.

Zu dem Kapitel der Stoffwechselstörungen des Karzinomkranken gehören auch funktionelle Veränderungen des retikuloendothelialen Systems (RES). BÜNGELER, KRETZ, G. SCHMIDT und andere berichten von einem Antagonismus zwischen dem Wachstum von Krebszellen und dem RES in dem Sinne, daß ein gut funktionierendes retikuloendotheliales System hemmend auf das Geschwulstwachstum wirke. Über die Veränderungen des Blutcholesterinspiegels, des Histamin-Zellgehaltes und des Blutlipoidspiegels wurde bereits berichtet.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß H. W. SCHMIDT bei etwa 78 % der Krebspatienten auffallend niedrige Cholinesterasemengen im Serum findet, jenes Fermentes, das die Spaltung des Acetylcholins in Cholin und Essigsäure bewirkt. Das Absinken des Cholinesterasespiegels müßte ein vermehrtes Auftreten von Acetycholin zur Folge haben. Gerade Krebskranke müßten daher Symptome aufweisen, die auf verstärkte Aktivität dieses Hormons hinweisen. Dieses scheint

auch der Fall zu sein; denn KÜRTEN schreibt zum Beispiel, daß der Zustand des Tumorträgers ein hyposympathikotoner-hypervagotoner sei, der Krebsträger sei hypadrenergisch und sein Sympathikotonus müsse gestärkt werden.

Es ist nun die Frage zu erörtern, in welcher Weise das Thyroxin auf den Stoffwechsel, besonders auf den Stoffwechsel des Krebskranken wirkt. Die Wirkung des Schilddrüsenhormons betrifft den Stoffwechsel aller drei Hauptnahrungsstoffe. Besonders stark wird der Eiweißstoffwechsel gesteigert (BURGKHARDT, JUNKMANN, TRUTTWIN), nach Thyroxinverabreichung nimmt die Stickstoffausscheidung zu. Durch die Erhöhung des Kohlenhydratstoffwechsels kommt es zu einem raschen Schwund des Leberglykogens. Das Fett wird aus den Depots mobilisiert und bevorzugt verbrannt, dadurch kommt es zu einer Senkung des respiratorischen Quotienten und zur Abmagerung (JUNKMANN). Der erhöhte Stoffwechsel äußert sich in erster Linie in dem erhöhten Sauerstoffverbrauch, aber auch die Kohlendioxydausscheidung wird je nach der Ernährungsweise mehr oder weniger erhöht.

Nach HESS reguliert das Schilddrüsenhormon den Sauerstoffverbrauch dadurch, daß es das Verhältnis des anorganischen Phosphats zum Sauerstoff (P/O-Verhältnis), also die energetische Ausbeute der Atmungskettenphosphorylierung, beeinflußt. Den meisten Sauerstoff verbrauchen die Zellen bei der Atmungskettenphosphorylierung. Vergleicht man nun den Grundumsatz, also den gesamten Sauerstoffverbrauch des ruhenden Organismus, mit dem P/O-Verhältnis, so findet man niedrige P/O-Verhältnisse bei erhöhtem Grundumsatz und umgekehrt. Das ist auch verständlich; denn wenn die energetische Ausbeute der Atmung (das P/O-Verhältnis) erniedrigt ist, muß mehr als üblich oxydiert werden, damit der gleiche Betrag an energiereichem Phosphat aufgebaut wird. Da der Bedarf und damit die Bildung an energiereichem Phosphat gleichbleibt, ändert sich in der Bilanz nur der Verbrauch an Substrat und an Sauerstoff, wodurch eine Anpassung an die jeweils veränderten P/O-Verhältnisse stattfindet.

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons wird heute von den meisten Autoren in die Zelle selbst verlegt. Der Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe wird durch Thyroxin nicht unmittelbar gesteigert, wohl aber, wenn die Tiere vorher mit Thyroxin behandelt wurden (REIN). MASSZI und TILL-MASSZI konnten die Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs von Tumorzellen durch Veränderung der Schilddrüsenfunktion im Tierversuch erst vor kurzem zeigen.

Nach der Meinung von MARTIUS unterbricht das Thyroxin die Koppelung von Oxydation und Aufbau energiereicher Phosphatverbindungen, das heißt, daß die Ausbeute an energiereichem Phosphat in Beziehung zum Sauerstoffverbrauch durch den Thyroxineinfluß herabgesetzt wird. Durch diesen entkoppelnden Effekt des Thyroxins auf die oxydative Phosphorylierung kann man seine Wirkung auf den Grundumsatz erklären. Um nämlich die notwendige Konzentration an energiereichen Phosphatverbindungen, zum Beispiel ATP, in den Geweben zu erreichen, muß unter Thyroxinwirkung eine größere Menge an Substrat oxy-

diert werden. Dem Energiebedarf des Organismus muß Rechnung getragen werden. Es stellt sich dann das Energiegleichgewicht auf ein höheres Niveau wieder ein. SEEGER konnte zum Beispiel feststellen, daß die Atmung der Tumorzellen um 145 % gesteigert wird. Damit wird aber der Tumorzelle die Möglichkeit genommen, ihr Energiedefizit durch die Gärung zu kompensieren, da, wie oben ausgeführt, die Gärung zur Erreichung der notwendigen Energiemengen wesentlich mehr Substrat benötigt als die Atmung, die bei geringem Substratverbrauch große Energiemengen freimachen kann. Unter dem Einfluß des Thyroxins und der damit verbundenen Höherstellung des Energiegleichgewichtes wird also den Zellen, die sich durch eine irreversible Atmungsschädigung erst langsam durch die Gärung den energetischen Ausgleich schaffen müssen, energetisch die Voraussetzung dazu genommen (BRANDS und GRAUL).

Werden unter Thyroxinzufuhr für die Tumorzelle die energetischen Voraussetzungen zur glykolytischen Phosphorylierung entzogen, so wird zwangsläufig die Bildung organischer Phosphorverbindungen in der Zelle eingeschränkt. Das Verhältnis von anorganischem Phosphor zu organisch gebundenem Phosphor wird sich dadurch zugunsten des anorganischen Phosphors verschieben. Es kommt zu einem Mangel an energiereichen phosphorylierten Verbindungen, wodurch die Tumorzelle gehindert wird, das durch den Ausfall der Atmung bedingte Energiedefizit zu kompensieren, also zugrunde gehen muß. Das Thyroxin ist somit in der Lage, den Prozeß der Entdifferenzierung und die Neigung zu anaplastischem Wachstum, die das meiste neoplastische Gewebe auszeichnet, zurückzuhalten (SPENCER).

In diesem Zusammenhang sind auch die Versuche von GROSS und SCHWARTZ interessant, die den Thyroxinstoffwechsel sowohl an einem Tierstamm mit einer hohen Rate an spontanen Mammakarzinomen als auch an einem solchen mit geringer Tumoranfälligkeit untersuchen. Dabei ergibt sich, daß der Thyroxinstoffwechsel im Mammakarzinomgewebe von dem in den normalen untersuchten Geweben insofern abweicht, als eine Verzögerung in der Thyroxinumsetzung besteht; die mittlere Verweildauer des Thyroxins in diesem Gewebe war fast um die doppelte Zeit gegenüber der in den normalen Geweben verlängert.

III. Die Schilddrüse bei der Behandlung maligner Geschwülste

1. Behandlung mit Schilddrüsenhormon oder -implantation

Die ersten Berichte über die Behandlung mit Schilddrüsenextrakt beim Karzinom kommen aus England aus der Zeit der Jahrhundertwende. Zuerst weist BELL auf den Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und den weiblichen Genitalorganen hin, da nach seinen Erfahrungen Metrorrhagien häufig von pathologischen Veränderungen der Schilddrüse begleitet werden. Vor allem bei der Endometritis empfiehlt er die Behandlung mit Schilddrüsenextrakt, da diese häufig ein prädisponierender Faktor zur Malignität sei. Bei Karzinomen hat dann BEATSON als erster die Schilddrüse in die Behandlung einbezogen, und zwar behandelt er Patientinnen mit inoperablen Mammakarzinomen mit beidseitiger Oophorektomie und nach der Operation mit Schilddrüsenextrakt. BEATSON kann über gute Erfolge berichten. Er empfiehlt diese Behandlung jedoch nur so lange, als noch keine Fernmetastasen aufgetreten seien (Lunge, Leber, Skelett).

Nach diesen Erfolgen BEATSONS führten in den ersten Jahren unseres Jahrhunderts mehrere Engländer diese Behandlung durch (BEAVER, EDMUNDS, HERMAN). PAGE und BISHOP fordern, daß die Behandlung mit Schilddrüsenextrakt bei jeder Patientin mit einem Mammakarzinom für den Rest des Lebens fortgesetzt werde, da sonst eine Reaktivierung des Karzinoms zu befürchten sei. Jenseits des Klimakteriums haben diese Verfasser jedoch auf die Oophorektomie verzichtet und nur mit Schilddrüsenextrakt behandelt. Das gleiche tat SHEILD auch bei einer jüngeren Patientin und beschreibt den Rückgang einer ausgedehnten Hautmetastasierung. WOODS konnte durch Schilddrüsenextraktmedikation ein großes inoperables Drüsenrezidiv eines extirpierten Larynxkarzinoms vollständig zum Verschwinden bringen, auch SHIRLAW erreichte bei einem Pharynxkarzinom eine gute Rückbildung. Von der Vorstellung, daß das Tumorwachstum auf endokrinen Störungen mit gleichzeitiger Hypozytopoese als Folge ungünstiger lokaler Ernährungsbedingungen beruht, geht später NAAME aus. Er behandelt deswegen jeden Krebskranken grundsätzlich mit Schilddrüsensubstanz, die er je nach dem Sitz der Erkrankung und dem Geschlecht des Patienten mit anderen Organextrakten kombiniert, bei Brustkrebs zum Beispiel mit Mammaextrakt. NAAME stellt dazu fest, daß die Tumoren durch die Bestrahlung resistenter gegen die Organtherapie würden.

Die Behandlungsmethode geriet dann in Vergessenheit, erst 1931 berichtet KÖRBLER von einer vorübergehenden Besserung und Hebung des Allgemeinzustandes durch die Verabreichung von pulverisiertem Geschwulstgewebe, Schilddrüsenextrakt und organischer Kalklösung. Später kommt dann BURGKHARDT über seine Theorie der Stoffwechselaufgaben der Schilddrüse, hauptsächlich im Eiweißstoffwechsel, zu der Behandlungsmethode der Implantation von Schilddrüsengewebe, möglichst von Basedowstrumen, bei Karzinomen. Er benutzt die Schilddrüsenimplantation in das Netz, da die damals im Handel befindlichen Schilddrüsenpräparate nicht so gut wirkten. Die Besserung im Befinden der Krebskranken hielt im allgemeinen so lange an, bis der letzte Rest des eingepflanzten Schilddrüsengewebes resorbiert war.

In der folgenden Zeit befaßt man sich mit dem Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Karzinom vornehmlich im Tierversuch, die Schilddrüsenbehandlung beim menschlichen Karzinom wird erst nach dem 2. Weltkrieg wieder aufgenommen. Dabei geht man im wesentlichen von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus: die Karzinomprophylaxe mit Thyroxin und die Kombinationsbehandlung von Thyroxin mit anderen Hormonen.

Bei der Karzinomprophylaxe baut man auf dem von BAYARD geäußerten und von STOCKS mit großen Statistiken unterstützten Gedanken auf, daß die Hypothyreose einen krebsdisponierenden Faktor darstelle. So schreibt BAYARD im Jahre 1949 zum Problem der Krebsprophylaxe:

"Da wir nun die Hypothyreose als karzinogenen Faktor kennen, so ist der resigniert-nihilistische Standpunkt - Krebsprophylaxe schlechthin sei ein Phantasiegebilde - aufzugeben."

In England behandelt LOESER seit 1948 Patientinnen nach radikaler Mastektomie oder Hysterektomie zur Vermeidung von Rezidiven mit Schilddrüsenhormon, auch wenn der Basalstoffwechsel normal ist. Bei den bisher behandelten, allerdings nur wenigen, Patientinnen, zeigt sich ein guter Erfolg, nur eine Patientin bekam Metastasen. LOESER meint, daß Thyroxin auf alle Fälle nötig sei, da es helfe, die normale Zellumgebung aufrechtzuerhalten und dadurch eine bessere Widerstandskraft gegen die Krebsentwicklung zu schaffen. Unabhängig davon schlägt STÖGER etwa zur gleichen Zeit in einer Monographie zur Krebsprophylaxe die intermittierende Behandlung mit Schilddrüsenhormon als Prophylaxe gegen das Karzinom vor. Er untersucht alle Faktoren, die beim Krebskranken verändert vorgefunden werden und schreibt:

"Zusammenfassend können wir also, glaube ich, mit Recht behaupten, daß wir im Thyroxin - intermittierend gegeben - ein Mittel haben, das die Reaktionslage beim Krebsgefährdeten äußerst günstig zu beeinflussen vermag, mit anderen Worten, das Schilddrüsenhormon dürfte imstande sein, in sämtlichen grundlegenden Funktionsabläufen des Organismus Verhältnisse zu schaffen, die sich zu den Wachstumsäußerungen des Krebses konträr verhalten. Es ist daher mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß durch fortgesetzte, intermittierende Zufuhr von Thyroxin die Entstehung einer Krebsbereitschaft, die sich gewöhnlich erst im Alter im Laufe von Jahren durch rascheres Nachlassen der Vitalität als hypoergische Reaktionslage entwickelt, verhindert werden kann."

STÖGER betont aber, daß diese Theorie nur für die allgemeine Krebsbereitschaft gelte und daß Reiztumoren, durch chemische oder andere Noxen hervorgerufen, auf diese Therapie nicht ansprechen könnten.

Zur Behandlung von schon entstandenen und inoperablen Karzinomen hat dann STÖGER die Schilddrüsentherapie weiter ausgebaut. Außer der ständigen Verabreichung kleiner Mengen Thyreoidea wendet er an: Fieberstöße mit gleichzeitigen Bluttransfusionen unter antibiotischem Schutz, Knoblauchöl zur Entgiftung, Kochsalz, um den Körper vor dem

Kochsalzmangel zu schützen, der bei langdauernder Schilddrüsenhormonmedikation leicht eintreten soll, Calcium, um die leicht entstehende negative Calciumbilanz zu verhüten, und schließlich Zitronen zur Stützung der Leberfunktion. Mit dieser Methode behandelte STÖGER mehrere Patienten mit inoperablen Karzinomen, die er wieder in den Zustand der Operabilität überführen konnte, nach der Operation konnte STÖGER durch die nicht unterbrochene Schilddrüsenhormonbehandlung die Rezidivierung in einigen Fällen verhindern. Die Hormonbehandlung müsse jedoch über längere Zeit fortgesetzt werden, da die Patienten der permanenten Umstimmung bedürften. STÖGER betont jedoch immer wieder, daß die Domäne der Thyroxinbehandlung die Umstimmung der Krebsgefährdeten und Krebsoperierten sei, Operation und Bestrahlung dürften als wichtige Faktoren in der Tumorbehandlung nicht vernachlässigt werden. Nutzlos sei die Hyperergisierungstherapie, wie STÖGER seine Behandlungsmethode nennt, nur bei Lebermetastasen, da die Leber auch bei der Krebskrankheit eine wichtige Rolle als Entgiftungs- und Abwehrorgan spiele und zwar in so großem Maße, daß bei erfolgreicher Durchbrechung der Leberschranke durch Karzinommetastasen auch eine ausgiebige Umstimmung die Krebsknoten in der Leber nicht mehr unschädlich machen könne. Auch BERNHARDT empfiehlt bei gegebenen Vorbedingungen eine Karzinomprophylaxe vermittels der Schilddrüsenhormontherapie.

Von den gleichen Gesichtspunkten wie STÖGER geht KRETZ aus und empfiehlt Schilddrüsenpräparate zur Steigerung der Oxydationsvorgänge und des gesamten Stoffwechsels. Da die meisten Krebskranken einen herabgesetzten Funktionszustand des vegetativen Nervensystems aufwiesen, sei auch nicht so schnell die Gefahr der Hyperthyreose nach längerer Thyroxinverabreichung zu befürchten. Als besondere Indikation zur Schilddrüsenhormonbehandlung beim Krebskranken sieht KRETZ die Fettleibigkeit an, da nach amerikanischen Statistiken 83 % der weiblichen und 77 % der männlichen Krebskranken an Fettleibigkeit litten. Unter diesem Gesichtspunkt behandelt auch LOESER mit Thyroxin, da dieser eine Gewichtszunahme nach einer Radikaloperation als einen Rückfall zu einem ungünstigen Stoffwechsel vor der Operation deutet und prognostisch daher ungünstig bewertet.

KÜRTEN beobachtet beim Krebskranken einen hyposympathikotonen-hypervagotonen Zustand und empfiehlt daher die Schilddrüsenhormonbehandlung, um den Sympathikus zu stärken und den beim Karzinom heraufgesetzten Blutcholesterinspiegel zu senken, da dem Cholesterin beim Krebswachstum eine fördernde Rolle zukommt. In England ist es nur SPENCER, der, außer LOESER, den guten Zustand der Schilddrüse als krebsverhütend ansieht und deswegen in fortgeschrittenem Alter eine Therapie empfiehlt, die den guten und funktionstüchtigen Zustand der Schilddrüse erhält.

Es muß noch bemerkt werden, daß alle Autoren, die das Thyroxin zur Förderung des Stoffwechsels und damit zur Krebsprophylaxe verordnen, immer wieder betonen, daß dieses nur ein Faktor in dem großen Geschehen "Krebs" sei. G. SCHMIDT hat dazu geschrieben:

"Die eng umgrenzte Betrachtung des Verhältnisses von Hyperthyreose zum Karzinom darf nicht dazu führen, die vielen anderen Komponenten, die zur Entstehung eines Karzinoms notwendig sind, zu übersehen."

Von anderen Voraussetzungen bei der Thyroxintherapie gehen später LOESER und einige andere Autoren aus. LOESER beobachtete, daß die Zufuhr von androgenen Hormonen die Thyreotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens herabsetzt und gibt aus diesem Grunde bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen außer den männlichen Sexualhormonen gleichzeitig Thyroxin. Dadurch kann bis zu einem gewissen Grad die Virilisierung verhindert werden, die sehr störenden Erscheinungen der Salz- und Wasserretention werden teilweise vollständig aufgehoben.

Auch VON NIDA befürwortet die Kombination von Keimdrüsenhormonen mit Thyroxin nach operativer Kastration in den Fällen, in denen eine funktionsschwache Hypophyse zu wenig thyreotropes Hormon abgebe. Er meint, daß an sich durch die Kastration eine vermehrte Abgabe von thyreotropem Hormon stattfinde, wenn die Hypophyse intakt sei. Den genauen Mechanismus dieser vermehrten Abgabe von thyreotropem Hormon nach der Kastration untersuchen GUMPRECHT und LOESER und können feststellen, daß die erste Reaktion auf die Kastration in einer Ruhigstellung der Schilddrüse im Sinne einer Stapeldrüse bestehe und dass die Steigerung der Produktion des thyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen eine sekundäre Reaktion, also eine Anpassungsreaktion sei, um den Körper vor den Folgen einer eingeschränkten Schilddrüsenfunktion zu schützen. SAMUELS meint, daß beim Karzinomkranken auch ohne Kastration eine vermehrte Ausschüttung des thyreotropen Hormons stattfinde. SCHMAUSS ist, wie LOESER, der Meinung, daß hohe Testosterondosen eine "chemische Kastration" hervorrufen und daß durch die dazu benötigten sehr hohen Dosen männlicher Sexualhormone nicht nur das Gonadotropin, sondern auch die anderen Hormone des Hypophysenvorderlappens vermindert ausgeschüttet würden. Deswegen befürwortet er die von LOESER vorgeschlagene Kombination von Androgenen mit Thyroxin, eine Methode, die inzwischen auch von ANTOINE, BRANDS und GRAUL, KAHR und anderen beschrieben wurde. MÜNDNICH und ZÜHLKE können feststellen, daß nach der Ausschaltung der Hypophyse der Grundumsatz auf minus 20 % absinkt. Sie meinen aber, daß sich in den meisten Fällen eine Substitutionsbehandlung erübrige.

Interessant ist ein Bericht von LEMON aus neuerer Zeit, der Krebspatienten mit Cortison behandelte und durch eine zusätzliche Thyroxinbehandlung das Leben dieser Patienten verlängern und die unangenehmen Begleiterscheinungen der langdauernden Cortisonbehandlung zurückdrängen kann.

Der Vollständigkeit halber sind außer den bisher beschriebenen Arbeiten über die Krebsprophylaxe mit Thyroxin oder die kombinierte Behandlung mit Thyroxin und Androgenen noch zwei Arbeiten zu erwäh-

nen, die sich ebenfalls mit diesem Problem auseinandersetzen:

Im Jahre 1952 veröffentlichten BONAFOS (Algier) und GARES zwei Arbeiten, in denen sie ihre Auffassungen über die Beziehungen zwischen Krebs und Schilddrüse darlegen.

BONAFOS schreibt:

"En clinique humaine, la thyroide ou plutôt la thyroxine exerce un réel pouvoir cancéro-freinateur. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les cancers du sein sur les métastases susclaviculaires et sur le chorio-épithéliome."

BONAFOS behandelt eine Patientin mit einem Vaginalkarzinom und Lungenmetastasen allein mit Thyroxin und bringt den Tumor binnen kurzem zum Verschwinden. Allerdings stirbt die Patientin vier Wochen später an einer allgemeinen Toxikose. Die von BONAFOS und GARES angegebenen Befunde werden nun von ROCHAT und SCHAFTER genau nachgeprüft und können in keinem Falle bestätigt werden. Entweder wird das Thyroxin nicht vertragen, oder es ergeben sich am lokalen Befund überhaupt keine Veränderungen oder nach vorübergehender Verkleinerung des Tumors kommt es zu rasanter allgemeiner Metastasierung mit baldigem Exitus.

Der Amerikaner GERSON entwickelt eine vorwiegend diätetische Behandlungsmethode inoperabler Karzinomfälle, deren einschneidendste Maßnahme die Gabe einer verblüffend hohen Kalimenge pro Tag ist. Außer vielen Einzelheiten, die sorgfältig zu beachten sind, gibt GERSON auch als wichtigen Bestandteil seiner Diättherapie Schilddrüsenpulver, entsprechend unserer Glandula thyreoidea siccata. Mit dieser Diät soll es zu einem solchen überstürzten Abbau der Tumoren kommen, daß dieser überschnelle Abbau noch gebremst werden muß.

2. Behandlung durch Thyreoidektomie oder Thyreostatika

Die Durchführung der Thyreoidektomie bei Karzinomerkrankungen beruht bei den meisten Autoren, die diese Behandlungsmethode angeben, auf der Überlegung, daß das Schilddrüsenhormon den Stoffwechsel und das Wachstum anregt, also auch das Tumorwachstum wahrscheinlich angeregt wird.

Zuerst gibt STUART-LOW diese Methode an, weil er niemals ein Karzinom zusammen mit einem Myxoedem auftreten sah. Er führt in 5 Fällen von Karzinomen des Nasen-Rachen-Raumes die teilweise oder vollständige Schilddrüsenentfernung durch und sieht danach ein schnelles Nachlassen der Schmerzen, einen Gewichtsanstieg und eine Pulsverlangsamung. Allerdings, so meint STUART-LOW, müsse die Behandlung in einem frühen Stadium des Karzinoms durchgeführt werden, nicht erst, wenn der Patient schon zu sehr entkräftet sei.

Später berichtet dann KUDINZEW über gute Erfolge der Thyreoidektomie sowohl im Hinblick auf den Allgemeinzustand der Patienten als auch im Sinne einer lokalen Besserung. KUDINZEW geht von der Voraussetzung aus, daß die Unterfunktion der Schilddrüse zu einer

Hemmung der Zellneubildung im Organismus führe. Bei einem Fall von chronisch verlaufender lymphatischer Leukämie führen DAMESHEK, BERLIN und BLUMGART die Thyreoidektomie durch, nachdem alle anderen Behandlungsmethoden fehlgeschlagen sind. Nach dem Eingriff normalisiert sich das Blutbild und alle anderen Symptome verlieren ihren pathologischen Charakter. Allerdings erstreckt sich die Beobachtungszeit in diesem Falle nur auf 5 Monate.

Mit Thyreostatika behandelt PICHA 25 Patientinnen mit Uterus- und Ovarialkarzinomen. Nach seiner Meinung ist eine direkte Beeinflussung des Karzinoms durch Thyreostatika nicht möglich, die Therapie diene nur dazu, den Zustand der Patienten möglichst lange erträglich zu gestalten. Mit Hilfe des Thyreostatikums kommt der Organismus mit den noch vorhandenen Reservekräften durch die Einschränkung des Stoffwechsels länger aus. Es kommt aber zu einem jähen Abfall im Zustand der Krebskranken, wenn die Reservekräfte des Organismus verbraucht sind.

Die Berichte über eine erfolgreiche Karzinombehandlung mit Hilfe des Thyroxins überwiegen bei weitem die einer erfolgreichen Behandlung mit Hilfe der Thyreoidektomie. Und so ist es auch zu verstehen, wenn K. H. BAUER von der Thyreoidektomie schreibt:

"Bei krebstherapeutischen Versuchen am Menschen wird nichts Positives berichtet."

IV. Eigene Untersuchungen über die Schilddrüsenfunktion bei metastasierenden Mammakarzinomen

1. Methodik

Die verschiedenen Methoden zur Messung der Schilddrüsenaktivität haben nach JAFFE und OTTOMAN folgende Treffsicherheit: Grundumsatzbestimmung 67 %; Bestimmung des eiweißgebundenen Jods: 76,2 %; Durchführung der Aufnahmemessung mit Radiojod: 91 %. Da mit Hilfe des Radiojodtestes also die genauesten Angaben über die Schilddrüsenaktivität zu erzielen sind, und dieser Test sowohl bei ambulanten als auch bei bettlägerigen in stationärer Behandlung befindlichen Patienten leicht durchzuführen ist, bedienten wir uns bei unseren Untersuchungen dieser Methode.

Zur Durchführung des Radiojodtestes bedient man sich eines radioaktiven Isotops des Jod, und zwar des J^{131}. Da sich das Radiojod in physiologischer Hinsicht vom inaktiven Jod nicht unterscheidet und inaktives Jod sich in der Schilddrüse anreichert, so bildet diese auch für das Radiojod das bevorzugte Speicherorgan. Das J^{131} hat eine Halbwertszeit von 8 Tagen und zerfällt unter Emission von β-Teilchen und γ-Quanten. Die β-Teilchen haben eine geringe Reichweite, werden im Gewebe absorbiert und ermöglichen dadurch eine intensive Bestrahlung des Schilddrüsenparenchyms. Dagegen lassen sich die durchdringenden γ-Quanten auch außerhalb der Schilddrüse messen, daraus läßt sich dann der Prozentsatz einer verabfolgten Radiojodmenge feststellen, der in der Schilddrüse gespeichert wird.

Zur Messung und Zählung der γ-Quanten dient ein Szintillationszähler, der im wesentlichen aus einem Kristall besteht, der unter dem Einfluß der Strahlung aufleuchtet. Mit Hilfe eines mit dem Kristall gekoppelten Sekundärelektronenvervielfältigers ("Photomultiplier") lassen sich dann die aufgetroffenen Impulse zählen. Zur Messung der Jodspeicherung in der Schilddrüse ist es allerdings notwendig, einen Bleikollimator zu verwenden, um den Zähler gegen Einstrahlungen von dem im Körper noch an anderer Stelle vorhandenen Radiojod abzuschirmen.

Tritt das Radiojod nach oraler oder intravenöser Verabreichung in das Plasma ein, so bemühen sich sowohl die Schilddrüse als auch die Nieren um seine Elimination. In den ersten Stunden nach der Verabreichung wandert gleichzeitig ein erheblicher Teil des Jodids in die Gewebe. Fällt nun der Jodplasmaspiegel wieder ab, so setzt die Rückwanderung des Jodids aus den Geweben ein. Die Aufnahme der Schilddrüse sowie die Ausscheidung der Nieren erfolgen dem Jodidgehalt des Plasmas proportional. Nach einigen Stunden, spätestens jedoch nach 1 - 2 Tagen ist das zugeführte Radiojod im Plasma nicht mehr nachweisbar. Nach HORST wird die Aufnahme des radioaktiven Jods in die Schilddrüse als Jodination, und die innerhalb kürzester Zeit sich vollziehende Überführung des Jodids in organische Bindung als Jodisation bezeichnet.

Die Jodaktivität der Schilddrüse ist abhängig von ihrem Funktionszustand. Ihre Radiojodaufnahme ist also bei einer Überfunktion wesentlich erhöht, bei einer Unterfunktion des Organs wesentlich vermindert gegenüber gesunden Kontrollen. Das Maximum der Jodaufnahme wird umso früher erreicht, je höher die Jodavidität der Schilddrüse, je geringer der Jodgehalt der Thyreoidea und je höher die intrathyreoidale Jodumsatzgeschwindigkeit ist (HORST). Die Wiederabnahme des Radiojodgehaltes in der Schilddrüse kennzeichnet die Hormonjodabgabe in das Blut. Das Plasmaradiojod nimmt ebenfalls in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion schnell ab, daher sind bei Überfunktionszuständen oder bei gesunden Kontrollpersonen nach 2 Tagen nur noch Spuren von Radiojod im Plasma nachweisbar.

In den Geweben wird das Hormonjod unter Freisetzung von Jodid schnell abgebaut. Das Jodid unterliegt dann den gleichen Gesetzen wie neu zugeführtes Jod, es wird also teilweise über die Nieren ausgeschieden und teilweise von der Schilddrüse aufgenommen, um den Zyklus neu zu durchlaufen.

Schematisch dargestellt durchläuft das oral oder intravenös zugeführte Radiojod also den von HORST in der Klin. Wschr. 1952, Seite 439 aufgezeichneten Kreislauf.

Durch die Messung der Schilddrüsenaktivität mit Hilfe des Radiojodtestes ist es uns möglich, sowohl die über die Jodspeicherungsfähigkeit der Schilddrüse Auskunft gebende Jodidphase, als auch die biologisch wichtige Thyroxinphase genau zu messen.

Der Funktionstest der Jodidphase besteht in einer Messung der γ-Quanten in der Schilddrüsengegend zu festgesetzten Zeitpunkten. Dadurch erhält man ein Bild über Größe und Verlauf des Jodanreicherungsprozesses in der Thyreoidea. Die Thyroxinphase erfaßt man am einfachsten durch Bestimmung des Gesamtserumjodgehaltes 48 Stunden nach der Radiojodapplikation. Durch diese einfache Messung bekommt man zu diesem Zeitpunkt einen eindeutigen Einblick in die Thyroxinphase des Jodstoffwechsels.

Man muß jedoch darauf achten, und das Radiojodstoffwechselstudium läßt sich nur dann auswerten, wenn die Patienten in den der Untersuchung vorangehenden Wochen und Monaten kein anorganisches Jod, kein organisches Jod wie zum Beispiel in den üblichen Kontrastmitteln zur Gallenblasen- und Nierendarstellung, keine Geschlechts- und Nebennierenhormone oder keine der zahlreichen antithyreoidalen Substanzen erhalten haben.

2. Ergebnisse

Die Messung der Schilddrüsenaktivität wurde bei 100 Patientinnen in der Zeit von August 1957 bis März 1960 an vier großen Berliner Krankenhäusern durchgeführt. Alle Patientinnen litten an fortgeschrittenen, metastasierenden Mammakarzinomen (58 Kranke mit hämatogener Metastasierung, 42 Kranke mit lymphogener Metastasierung), in nur wenigen Fällen war vorher die Ablatio mammae nicht durchgeführt wor-

den. Die zugeführte Radiojodmenge betrug im Durchschnitt etwa 20 - 25 μC. Soweit bei den Kranken schon vor der Mitteilung von EDELSTYN, LYONS und WELBOURN und vor der Inangriffnahme dieser Arbeit der Radiojodtest durchgeführt wurde, handelte es sich um Patientinnen, bei denen die Schilddrüsenfunktion vor der Ausschaltung der Hypophyse durch Radiogoldimplantation routinemäßig untersucht wurde.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse in den einzelnen Fällen aufgeführt. Die angegebenen Werte geben darüber Auskunft, wieviel Prozent der zugeführten Radiojodmenge nach 2 Stunden, 4 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden in der Schilddrüse gespeichert wurden und wie hoch der Serumjodgehalt nach 48 Stunden war.

Name	Karzinom	Sitz der Metastasen	Werte des Radiojodtestes 2 h	4 h	24 h	48 h	Serum
Al., E.	Ca. simplex	Lunge	5,0	12,0	23,0	22,0	/
v. A., S.	Ca. simplex	Wirbelsäule	75,2	83,8	/	/	/
Be., E.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	37,0	/	66,0	66,0	0,28
Bi., H.	Ca. simplex	Haut	15,6	19,7	46,8	53,9	0,2
Bl., I.	Ca. medull.	Oberschenkel	25,4	33,7	66,7	67,5	/
Bo., M.	/	Wirbelsäule	17,7	23,5	51,3	56,2	/
Bo., H.	Ca. scirrh.	Becken	10,1	25,5	35,2	35,0	/
Br., L.	Ca. simplex	Becken	18,5	28,4	58,7	65,5	0,154
Co., G.	Ca. simplex	Wirbelsäule	32,0	/	/	65,0	1,5
Cu., K.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule Oberschenkel	26,5	35,8	55,0	47,5	0,2
Da., H.	Ca. scirrh.	Lunge	16,2	19,8	22,0	17,4	0,18
Dr., G.	Ca. scirrh.	Becken	24,5	37,4	64,5	69,0	0,078
Du., G.	/	Lymphknoten	33,8	40,0	64,7	70,0	0,04
El., I.	/	Oberarm	14,2	/	30,4	30,0	0,49
Fa., H.	Ca. simplex	Haut	15,8	25,5	44,1	44,0	0,03
Fä., A.	Ca. scirrh.	Lunge	18,9	/	36,1	36,4	0,28
Fe., E.	Ca. simplex	Gehirn	17,3	31,1	56,0	57,2	0,25
Fü., C.	/	Wirbelsäule	33,6	42,3	65,7	/	/
Ga., M.	Ca. simplex	Oberarm	13,6	15,0	21,0	21,2	0,07
Ga., S.	Ca. simplex	Lunge	16,9	31,0	59,5	59,5	0,25
Go., M.	Ca. medull.	Becken	/	/	66,7	68,9	0,227
Gr., M.	Ca. simplex	Lungen	18,0	/	41,4	39,4	0,12

Name	Karzinom	Sitz der Metastasen	Werte des Radiojodtestes 2 h	4 h	24 h	48 h	Serum
Gr., W.	Ca. simplex	Oberschenkel	15,4	21,6	31,5	32,0	/
Gr., E.	/	Lunge	11,0	10,0	28,0	34,0	/
Gr., E.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	11,1	/	/	26,5	0,55
Gu., H.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	12,2	13,9	22,9	24,4	/
Ha., C.	/	Becken	31,6	38,1	56,8	57,0	0,25
He., M.	/	Wirbelsäule	21,6	33,0	65,2	66,9	0,13
He., A.	Ca. simplex	Lunge	45,4	50,9	74,8	74,0	0,25
He., E.	Ca. scirrh.	10. Rippe	26,0	29,8	29,3	21,4	0,9
Hi., D.	Ca. simplex	Lymphknoten	27,1	43,8	63,0	63,8	0,19
Ho., F.	Ca. medull.	Lunge	15,1	/	34,2	34,5	/
Ja., I.	/	Multiple Knochenmetastas.	38,8	52,2	77,2	76,0	0,33
Ja., M.	/	Oberschenkel	16,4	15,9	24,9	28,4	0,36
Ka., I.	Ca. solidum	Wirbelsäule	21,0	/	53,2	53,2	0,56
Ka., G.	Ca. simplex	Wirbelsäule	19,0	/	46,5	52,2	0,16
Ki., C.	Ca. medull.	Wirbelsäule Rippen	16,1	25,8	38,7	41,0	/
Ki., L.	Ca. simplex	Becken	26,5	37,9	60,3	59,3	0,125
Kl., G.	/	Gehirn	33,2	/	60,5	60,8	0,3
Kl., H.	Ca. scirrh.	Becken Oberschenkel	28,0	/	63,5	55,0	0,09
v. K., Z.	Ca. scirrh.	Tibia	11,1	11,7	23,8	25,7	0,16
Kö., J.	Ca. scirrh.	Lunge	37,4	48,9	66,9	71,1	0,13
Kö., M.	Ca. simplex	Wirbelsäule	/	/	40,9	44,5	0,151
Ko., O.	/	Lymphknoten	43,5	51,5	66,2	63,9	1,1
Ko., E.	/	Lunge	31,8	41,8	62,2	62,3	/
Ko., F.	Ca. scirrh.	Oberschenkel	12,4	17,0	26,1	25,3	0,38
Kr., M.	Ca. scirrh.	Lymphknoten	27,9	42,5	66,3	70,0	0,10
Kr., H.	/	Lymphknoten	27,0	32,1	67,0	53,2	0,5
Ku., M.	Ca. scirrh.	Oberschenkel Becken	23,2	25,3	53,1	51,5	0,13
Ku., H.	Ca. adenom.	Lymphknoten	19,8	12,5	18,8	17,8	0,19
La., W.	Ca. simplex	9. Rippe	10,7	23,4	51,3	54,5	0,086

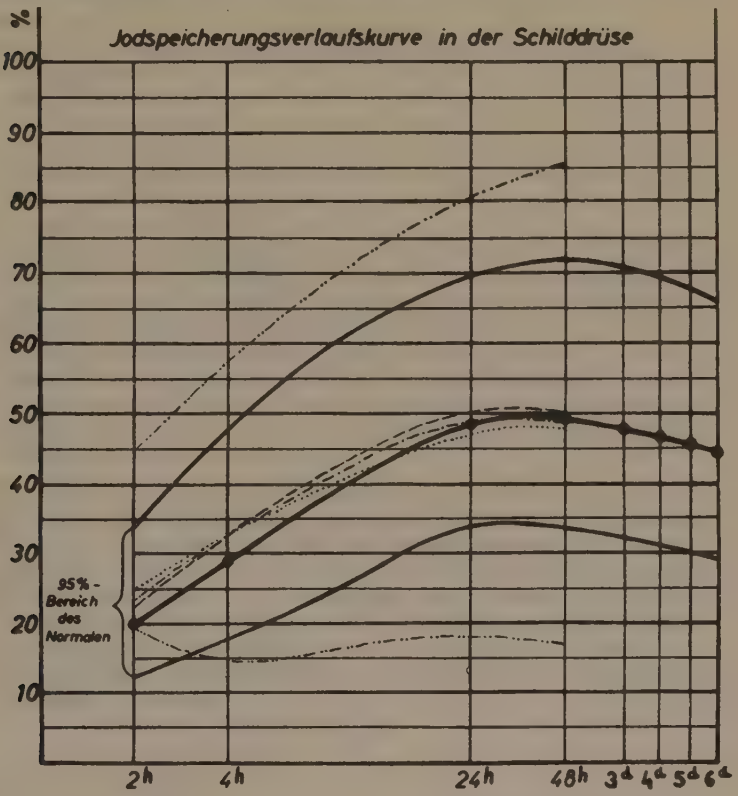
Name	Karzinom	Sitz der Metastasen	Werte des Radiojodtestes 2 h	4 h	24 h	48 h	Serum
Le., E.	/	Lunge	23,9	30,0	60,0	58,0	0,01
Li., M.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	14,6	21,6	66,0	68,0	/
Li., K.	Ca. adenom.	Becken	28,9	/	62,5	57,3	/
Lo., S.	Ca. medull.	Gehirn	26,0	31,2	43,8	42,0	0,1
Me., A.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	10,0	18,0	30,0	33,0	/
Me., L.	Ca. simplex	Oberschenkel	27,9	37,5	44,0	43,4	0,1
Me., C.	/	Haut	43,2	/	68,0	67,5	0,4
Mi., H.	Ca. scirrh.	Lymphknoten	/	/	43,2	46,3	0,258
Mi., A.	/	Wirbelsäule	7,0	14,0	26,0	38,0	/
Mi., F.	/	Multiple Knochenmetastas.	44,7	57,9	81,4	86,6	0,12
Mo., E.	Ca. simplex	Lunge	19,4	26,4	54,0	56,4	0,3
Mü., M.	Ca. simplex	Lunge	14,0	19,0	33,0	32,1	0,3
Mü., M.	/	Becken	11,0	/	24,0	28,0	0,9
Ne., G.	Ca. simplex	Becken	19,9	24,3	46,6	47,8	0,10
No., W.	/	Lymphknoten	44,2	45,8	56,1	57,3	0,2
Pa., B.	Ca. simplex	Oberschenkel	16,1	19,6	22,0	17,5	/
Pe., E.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	/	/	62,6	57,9	0,246
Ra., A.	Ca. scirrh.	Becken	25,9	30,5	37,0	36,4	0,22
Rh., L.	Ca. medull.	Lunge	/	/	31,2	30,6	0,467
Ri., M.	Ca. scirrh.	Lymphknoten	19,0	22,4	37,5	34,7	0,2
Ro., B.	/	Lymphknoten	14,4	24,7	34,0	31,2	/
Ru., E.	Ca. simplex	Wirbelsäule	14,3	19,6	53,3	59,7	/
Sch., E.	/	Wirbelsäule Rippen	28,2	38,3	60,8	58,6	/
Sch., H.	Ca. scirrh.	Lunge	/	/	62,8	59,7	0,18
Sch., A.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	38,6	57,9	67,4	65,9	0,114
Sch., J.	/	Becken	19,7	/	/	47,5	0,27
Sch., S.	Ca. simplex	Gehirn	12,1	/	23,8	23,0	0,28
Sch., E.	Ca. simplex	Haut	26,0	38,4	63,1	58,0	0,48
Se., H.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	14,0	26,1	62,0	57,0	0,18
Se., I.	/	Lymphknoten	14,7	21,2	39,6	38,7	0,04

Name	Karzinom	Sitz der Metastasen	Werte des Radiojodtestes 2 h	4 h	24 h	48 h	Serum
St., G.	/	Lymphknoten	24,7	28,4	42,8	52,9	0,13
St., I.	Ca. simplex	Lunge	22,4	/	44,2	/	/
St., I.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	/	/	69,5	66,2	0,543
St., T.	/	Wirbelsäule Skapula Rippen	18,9	23,5	61,0	65,5	0,5
St., H.	Ca. simplex	Lunge	14,9	/	28,3	/	/
Th., H.	/	Oberschenkel	24,4	/	66,1	65,2	0,41
Ti., M.	Ca. medull.	Oberschenkel	11,0	12,0	36,0	29,0	/
To., M.	Ca. simplex	Lymphknoten Lunge	14,4	/	29,0	27,8	0,3
Ur., M.	Ca. scirrh.	Lymphknoten	22,2	28,5	43,8	46,9	0,03
Vo., H.	/	Wirbelsäule Becken	12,6	17,3	37,9	38,0	/
Wa., M.	Ca. cribro.	Wirbelsäule	34,5	/	55,9	/	/
We., M.	Ca. simplex	Becken	17,2	22,6	43,0	42,6	0,09
Wi., H.	Ca. simplex	Wirbelsäule	22,8	29,2	55,3	52,0	0,24
Wo., E.	Ca. scirrh.	Becken Wirbelsäule	14,0	26,0	56,0	50,0	/
Wo., R.	/	Lymphknoten	9,4	14,0	33,8	43,7	0,15
Wo., A.	Ca. simplex	Oberschenkel	12,5	/	48,6	50,3	/
Wu., E.	/	Lymphknoten	38,4	48,1	70,5	66,0	0,6
Za., G.	Ca. scirrh.	Wirbelsäule	26,1	35,2	53,0	52,9	0,285
Zw., E.	Ca. scirrh.	Lunge	24,2	/	43,7	47,2	0,34

Errechnet man den Durchschnitt aus allen Schilddrüsenuntersuchungen, so ergeben sich folgende Werte:

Durchschnittswerte	Werte des Radiojodtestes 2 h	4 h	24 h	48 h	Serum
aller Radiojodteste	23,0	29,7	48,4	48,5	0,28
bei hämatogenen Metastasen	22,5	29,0	49,3	48,7	0,31
bei lymphogenen Metastasen	23,3	30,2	47,5	48,2	0,25

Graphisch dargestellt ergeben sich daraus folgende Jodspeicherungsverlaufskurven; um einen Überblick über den Streuungsbereich der einzelnen Untersuchungen zu geben, werden außerdem die Kurvenverläufe der Patientin mit den höchsten und der Patientin mit den geringsten Jodspeicherungswerten eingezeichnet:



Zeichenerklärung:

-.-.-.- Gesamtdurchschnitt

------- Hämatogene Metastasen

..... Lymphogene Metastasen

-..-..- Pat. mit höchsten und geringsten Jodspeicherungsw.

V. Beurteilung

Die eigenen Untersuchungen an 100 Patientinnen mit metastasierenden Mammakarzinomen zeigen, daß die Beobachtungen von EDELSTYN, LYONS und WELBOURN, die bei hämatogen metastasierenden Mammakarzinomen eine deutliche Herabsetzung der Schilddrüsenaktivität, bei lymphogen metastasierenden Mammakarzinomen dagegen eine normale Schilddrüsenaktivität fanden, nicht bestätigt werden können. Die durch den Radiojodtest ermittelten Werte der Schilddrüsenaktivität bewegen sich im überwiegenden Teil der untersuchten Fälle im Bereich der Norm, geringe Abweichungen im Sinne einer mäßigen Schilddrüsenüberfunktion oder -unterfunktion finden sich sowohl bei den Patientinnen mit Knochen- als auch bei den Patientinnen mit Weichteilmetastasen nur selten und liegen im Bereich der physiologischen Streuungsbreite. Werte, die denen des Myxoedems entsprechen, werden in keinem Falle gefunden; auch wird die niedrigste Jodspeicherungsverlaufskurve (siehe Graphik) bei einer Patientin mit lymphogener Metastasierung (supraklavikuläre Lymphknoten) gefunden, die Patientin mit der am meisten gesteigerten Schilddrüsenfunktion zeigt eine ausgedehnte hämatogene Metastasierung (Becken, Brust- und Lendenwirbelsäule, Spontanfraktur der 7. Rippe). Dies aber sind Zufallsbefunde, eine Abhängigkeit der Schilddrüsenaktivität von der Art der Metastasierung läßt sich aus unseren Befunden nicht ableiten.

Die bei den Karzinompatientinnen gefundenen Werte der Schilddrüsenaktivität können als typisch angesehen werden, da sich fast alle Kranken in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, viele standen kurz vor der Ausschaltung der Hypophyse durch Radiogoldimplantation, sehr oft war die Krankheitsgeschichte über mehrere Jahre zurück zu verfolgen. Eine Metastasierung in die Schilddrüse konnte, soweit es möglich war, in den meisten Fällen ausgeschlossen werden, desgleichen eine Beeinflussung des Radiojodtestes durch exogene Faktoren.

VI. Zusammenfassung

Auf Grund einer Mitteilung von EDELSTYN, LYONS und WELBOURN, die festgestellt haben, daß Patientinnen mit hämatogen metastasierenden Mammakarzinomen eine deutlich herabgesetzte Schilddrüsenfunktion zeigen, teilweise mit Werten wie beim Myxoedem, daß dagegen lymphogen metastasierende Mammakarzinome die Schilddrüsenfunktion nicht beeinflussen, wurde bei 100 Patientinnen mit hämatogen (58 Fälle) oder lymphogen (42 Fälle) metastasierenden Mammakarzinomen mit Hilfe des Radiojodtestes die Schilddrüsenaktivität geprüft.

Die Untersuchungsbefunde der oben genannten Autoren können nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht bestätigt werden. Zwar liegen die Werte der Schilddrüsenaktivität bei manchen Patienten an der oberen oder an der unteren Grenze der Norm, doch kann man daraus noch keine allgemeine Regel aufstellen, da sich diese Befunde sowohl bei Patientinnen mit hämatogener als auch bei solchen mit lymphogener Metastasierung finden, außerdem muß bei der Zahl der untersuchten Kranken eine gewisse physiologische Streuungsbreite mit in Betracht gezogen werden.

Literatur

Alphandéry, M.F.: siehe Sannié

Anardi, T.: Die Wirkung von Follikulin, Thyroxin und Endothymin auf Benzopyrensarkome.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 51, S. 388 (1941)

Antoine, T.: Die Hormonbehandlung des weiblichen Genitalcarcinoms.
Wien. klin. Wschr. 67, S. 14 f. (1955)

Arloing, F.; Josserand, A.; Charachon, J.: Untersuchungen über die Wirkung der Schilddrüse des normalen und des vorbehandelten Kaninchens auf den Verlauf des experimentellen Epithelioms der weißen Maus.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 29, S. 14 (1929)

Arons, I.: siehe Barnes

Balint, J.: siehe Reiss

Barberis, L.U.: Schilddrüsenhormone und Tumoren.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 54, S. 141 (1944)

Barnes, L.; Arons, I.; Foster, P.; Wright, J.C.: Metabolism in neoplastic diseases as revealed in studies of radioactive iodine uptake.
Ref. Cancer 6, S. 940 (1958)

Bather, R.; Franks, W.R.: Further studies on the role of thyroxine in chemical carcinogenesis.
Cancer Res. 12, S. 247 (1952)

Bauer, K.H.: Das Krebsproblem.
Springer-Verlag 1949, S. 545

Bayard, O.: Über das Krebsproblem.
Schweiz. med. Wschr. 30, S. 705 (1923)
- Zit. nach Naegeli

Beatson, G.T.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma; suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases.
Lancet 1896/II, S. 104 und 162
- The treatment of cancer of the breast by oöphorectomy and thyroid extract.
Brit. Med. J. 1901/II, S. 1145 und 1504
- The treatment of inoperable carcinoma of the female mamma.
Ref. Zbl. Chir. 38, S. 590 und 1624 (1911)

Beaver, H.A.: Oöphorectomy in the treatment of cancer of the breast.
Brit. Med. J. 1902/I, S. 266

Beck, F.F.; Krantz jr., J.C.: Die Wirkung von Schilddrüsenverfütterung, unterstützt durch Thiaminchlorid, auf Wachstum und Glykolyse bei Walker-Sarkom 319 bei Ratten.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 55, S. 15 (1944)

Bell, R.: The treatment of carcinoma and other diseases by animal extracts.
Lancet 1896/I, S. 1496

Belonoschkin, B.: Über das seltene Vorkommen von Collumadenocarcinom bei Basedow.
Klin. Wschr. 32, S. 1117 (1938)

Berlin, D.D.: siehe Dameshek

Bernhardt, H.: Carcinom und Endocrinologie.
Dtsch. med. J. 2, S. 570 (1951)

Bishop, W.: siehe Page

Blumenthal, F.: Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung und Krebstherapie.
A.W. Sijthoff's Uitgeversmaatschappij N.V.;
Leiden 1934, S. 147

Blumgart, H.L.: siehe Dameshek

Bogomoletz, A.: Krebs und Allergie.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 45, S. 153 (1937)

Bonafos: Zit. nach Rochat und Schafter.

Brands, K.H.; Graul, E.H.: Tumorwachstum und Schilddrüse.
Strahlentherapie, Sonderband 35, S. 202 (1956).
- Tierexperimentelle Untersuchungen zum Thema:
Schilddrüse und Tumorwachstum.
Arch. Geschwulstforsch. 11, S. 181 (1957)

Breitner, B.: Geschlecht - Schilddrüse - Karzinom.
Strahlentherapie, Sonderband 34, S. 144 (1956)

Bricaire, H.: siehe Gennes

Büngeler, W.: Tierexperimentelle und zellphysiologische Untersuchungen zur Frage der allgemeinen Geschwulstdisposition.
Frankf. Zschr. Path. 39, S. 314 - 402 (1930)

Burgkhardt, F.: Günstige Beeinflussung des Carcinoms durch Einpflanzung menschlichen Schilddrüsengewebes.
Med. Welt 38, S. 1355 (1933)

Burnas: siehe Miscenko

Cameron: siehe Goldblatt

Charachon: siehe Arloing

McClendon, J.F.: The statistical relation between goitre and cancer.
Amer. J. Cancer 35, S. 554 (1939)

Cramer, W.; Horning, E.S.: The prevention of spontaneous mammary cancer in mice by the thyreotropic hormone of the pituitary gland.
Lancet 1938/I, S. 72 - 76

Dameshek, W.; Berlin, D.D.; Blumgart, H.L.: Complete ablation of the thyroid gland in a case of chronic lymphatic leukemia. Ref. Amer. J. Cancer 24, S. 247 (1935)

Dargent, M.; Viallier, J.; Guinet, P.: Influence de la sécrétion thyroidienne sur la croissance tumorale. Ann. Inst. Pasteur 76, S. 539 (1949)

- Influence de la sécrétion thyroidienne sur la croissance des tumeurs. Ann. Inst. Pasteur 81, S. 357 (1951)

Desaive, P.: Über Beziehungen zwischen Kropf und Krebs anderer Organe und über experimentellen Schilddrüsenkrebs. Strahlentherapie, Sonderband 34, S. 130 (1956)

Dontenwill, W.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Hormonen auf das Walter-Carcinom der Ratte und auf die Entwicklung des Benzpyrentumors der Mäusehaut. Zschr. Krebsforsch. 60, S. 482 (1954/55)

Druckrey, H.: Der Stoffwechsel des geschädigten Gewebes. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharm. 180, S. 231 (1936)

- Arch. exper. Zellforsch. 22, S. 631 (1939)

Edelstyn, G.A.; Lyons, A.R.; Welbourn, R.B.: Thyroid function in patients with mammary cancer. Lancet 1958/I, S. 670

Edlbacher, S.; Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, 1952, S. 266 und 324.

Edmunds, W.: A case of inoperable cancer; favourable results from oöphorectomy and thyroid feeding. Lancet 1902/I, S. 888

Eitel, H.: Die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes gesunder und kranker Menschen. Klin. Wschr. 42, S. 1465 (1938)

- ; Loeser, A.: Die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharm. 177, S. 737 (1935)

Elsner, H.: Kritisches Referat über "Krebsentstehung und endokrines System". Dtsch. med. Wschr. 40, S. 1391 (1924)

Erös, G.: siehe Fedor

Fedor, E.; Erös, G.; Kúnos, St.: Über den Einfluß von Extrakten aus dem endokrinen Drüsensystem auf die Entwicklung des Mäusekarzinoms. Zschr. Krebsforsch. 38, S. 1 (1933)

- siehe Kúnos.

Ferguson, R.L.; Templeton, R.D.; Patras, M.C.; Mc Junkin, F.A.: Wirkungen von Schilddrüsen- und Kalktherapie auf das Wachstum von Tumortransplantaten bei thyreoparathyreoidektomierten Ratten.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 51, S. 152 (1941)

Fichera, G.: Letzte Beobachtungen und neue Tatsachen über die Versuche einer biologischen Behandlung der bösartigen Geschwülste.
Zschr. Krebsforsch. 36, S. 1 (1932)

Filippowa, E.N.: siehe Tutaiev

Fomenko: siehe Miscenko

Foster, P.: siehe Barnes

Fränkel, M.: Die Bedeutung der Röntgen-Reizstrahlen in der Medizin mit besonderer Einwirkung auf das endokrine System und seiner Beeinflussung des Karzinoms
Strahlentherapie 12, S. 603 und 860 (1921)

- Krebs und Basedow.
Med. Klinik 48, S. 1262 (1951)

Franks, W.R.: siehe Bather

Fromme, A.: Gibt es eine Abwehr gegen die Entstehung des Karzinoms?
Arch. Geschwulstforsch. 4, S. 336 (1952)

- Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms.
Beitr. Krebsforsch. 1, S. 216 (1953)

Gaessler: siehe Louros

Gardner, W.U.: siehe Miller

Gares: siehe Bonafos.

Gennes, L. de; Bricaire, H.: Maladie de Basedow et affections malignes.
Presse méd. 64, S. 2039 (1956)

Gerson: Therapie der Geschwulstkrankheiten.
Schriftenreihe für Ganzheitsmedizin, Hippokrates-Verlag, Band 13, S. 210 (1953)

Gilroy, E.: Comparison of the effect of arginine and thyroxine upon tumor growth-rate in the mouse.
Ref. Amer. J. Cancer 12, S. 905 (1931)

- Further observations upon the correlation between the arginine and vitamine B content of the diets, and the effect of thyroxine upon tumor growth.
Ref. Amer. J. Cancer 15, S. 2841 (1931)

Goldblatt: Zit. Nach Warburg.

Goldzieher, M.; Rosenthal, E.: Zur Frage der Geschwulstdisposition.
Zschr. Krebsforsch. 13, S. 321 (1913)

Gosselin, L.: siehe Mercier

Grad, B.: The influence of hyper- and hypothyroidism on the incidence of lymphatic leukemia of AKR-mice.
Cancer Res. 17, S. 266 (1957)

Grafe, E.: Klinische Beobachtungen über den Einfluß des Krebses auf den Stoffwechsel.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1928, S. 18

Graul, E.H.: siehe Brands

Gross, J.; Schwartz, S.: The metabolism of thyroxine in C 57 mice and in C3H mice with and without mammary tumors.
Cancer Res. 11, S. 614 (1951)

Guinet, P.: siehe Dargent

Gumprecht, P.; Loeser, A.: Ovarium - Hypophyse - Schilddrüse. Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der ovariellen Ausfallserscheinungen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharm. 189, S. 345 (1938)

Hass, E.: Karzinom und Entzündung.
Verlag Rudolf A. Lang, Berlin, 1952, S. 53

Heindl, A.; Trauner, R.: Der Grundumsatz von Carcinomkranken.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 26, S. 76 (1928)

Herbut, P.A.; Kraemer, W.H.; Jacksen, J.: The effect of Hepbisul and thyroxine on Walker rat carcinoma.
Cancer Res. 10, S. 224 (1950)

Herken, H.: Untersuchungen über Glykolyse.
Arch. exper. Zellforsch. 22, S. 626 (1939)

Herman, G.A.: A case of recurrent cancer of the breast treated by oöphorectomy and thyroid extract.
Lancet 1898/I, S. 1612
- Lancet 1899/I, S. 1031 und 1088

Hess, B.: Stoffwechsel der Tumoren.
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten; Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957, Seiten 108, 118, 176
- siehe Martius.

Horning, E.S.: siehe Cramer

Horst, W.: Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechselstudiums zur Diagnostik thyreoidaler und extrathyreoidaler Erkrankungen.
Klin. Wschr. 30, S. 439 (1952)

Hüter, F.: Zur Biochemie der Schilddrüsenfunktion.
Zschr. Krebsforsch. 56, S. 329 (1949)

Ishomoto, Y.: Zur pathologischen Anatomie und Histologie der Hypophyse und Schilddrüse bei Karzinomfällen.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 43, S. 182 (1936)

Isichenko, N.A.: siehe Tutaiev

Issels, J.: Grundlagen und Richtlinien für eine interne Krebstherapie.
Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1953, S. 16 f.

Jacksen, J.: siehe Herbut

Jacobs, B.B.: Variations in thyroid morphology of mice.
Ref. Cancer 6, S. 1043 (1958)

Jaffe: Zit. nach Horst.

Josserand, A.: siehe Arloing

Mc Junkin, F.A.: siehe Ferguson

Junkmann, K.: Die physiologische Chemie der inneren Sekretion.
Physiologische Chemie, herausgegeben von B. Flaschenträger und E. Lehnartz; Band IIa (Stoffwechsel), S. 505
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

Juzakow, S.: siehe Krotkin

Kahr, E.: Die zusätzliche Allgemeinbehandlung als weiterer Fortschritt bei der Krebstherapie.
Strahlentherapie 108, S. 515 (1959)

Karnicki, W.: Über den Einfluß der endokrinen Drüsen auf das Entstehen und Verhalten der experimentellen Krebserkrankungen.
Zschr. Krebsforsch. 35, S. 523 (1932)

König, F.; Sassen, W.: Über krebsfördernde Grundlagen an Hand von 1000 klinischen Beobachtungen von Carcinom.
Zschr. Krebsforsch. 44, S. 206 (1936)

Königer: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1928, S. 70

Körbler, J.: Die Behandlung der inoperablen bösartigen Geschwülste.
Z. org. ges. Chir. 54, S. 617 (1932)

Kosugi, K.: Experimental studies on rabbit sarcoma.
Ref. Amer. J. Cancer 24, S. 142 (1937)

Kraemer, W. H.: siehe Herbut.

Krantz jr., J. C.: siehe Beck

Kretz, J.: Das Krebsleiden als Allgemeinerkrankung.
Zschr. Krebsforsch. 51, S. 6 (1941)
- Desoxydative Mutationstheorie des Krebses und interne Krebsbehandlung.
Krebsarzt 3, S. 169 (1948)
- Interne Krebsbehandlung und Krebsvorbeugung.
Therapie und Praxis, S. 473
Verlag Urban und Schwarzenberg, 1953

- Interne Krebsbehandlung.
Schriftenreihe für Ganzheitsmedizin, Hippokrates-Verlag, Band 13, S. 176 (1953)

Kreuzfuchs, S.: Angeborene und erworbene Krebsdisposition.
Wien. klin. Wschr. 7, S. 218 (1938)

Krotkin, N.; Juzakow, S.: Über den Einfluß der Hormone der Schilddrüse auf das Wachstum des Geschwulstgewebes.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 28, S. 126 (1929)

Kudinzew, J.: Über den Einfluß der Thyreoidektomie auf das Wachstum der Krebsgeschwülste.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 33, S. 190 (1931)

Kürten, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 54, S. 193 (1949)
- Von den Grundlagen des Krebswachstums und seiner Hemmung durch körpereigene Stoffe und Leistungen.
Aerztl. Forschg. 1951/I, S. 177
- Karzinomproblematik, Energiestoffwechselstörung des Tumorträgers und interne Krebswachstumshemmung.
Therap. woche 13/14, S. 336 (1953)

Kúnos, St.; Fedor, E.: Über die Hormonbehandlung des inoperablen Karzinoms.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 41, S. 192 (1935)
- : siehe Fedor.

Lacassagne, A.: Versuch, das Auftreten von Adenocarcinom der Brustdrüse bei der Maus durch ein thyreotropes Hormon zu beeinflussen.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 49, S. 61 (1940)

Lang, H.: Zur Hormonbehandlung des Krebses.
Chirurg 1948, S. 341

Larionow, L. Th.: Die Schilddrüse bei Teer-, Impf- und Sponstankrebsen der Tiere.
Zschr. Krebsforsch. 30, S. 202 - 230 (1930)
- Studium der Schilddrüsenaktivität der Mäuse im Laufe der Tumorentwicklung und des Wachstums des Impfkrebses im Kaulquappenversuch.
Zschr. Krebsforsch. 34, S. 419 (1931)

Lelli, G.: Über die Bedeutung der nachweisbaren Veränderungen in der Schilddrüse bei Tumoren.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 49, S. 62 (1940)

Lemon, H. M.: Cortisone-thyroid therapy of metastatic mammary cancer.
Ann. Int. Med. 46, S. 457 (1957)

Leuthardt, F.: siehe Edlbacher

Loeser, A. A.: Mammary carcinoma - Response to implantation of male hormone and progesterone.
Lancet 1941/II, S. 698

- Bericht über den V. Internationalen Krebskongreß in Paris.
Aerztl. Praxis 52, S. 3 (1950)
- Zschr. Krebsforsch. 57, S. 216 (1951)
- Endocrines in the treatment of cancer.
Brit. Med. J. 1953/I, S. 1220
- A new therapy for prevention of post-operative recurrences in genital and breast cancer.
Brit. Med. J. 1954/II, S. 1380
- siehe Eitel
- siehe Gumprecht.

Louros, N.; Gaessler: Der allgemeine Stoffwechsel beim Uteruskarzinom.
Klin. Wschr. 1929/I, S. 506

Lyons, A.R.: siehe Edelstyn

Martius, C.; Hess, B.: The mode of action of thyroxine.
Arch. Biochem. Biophys. 33, S. 486 (1951)

Masszi, Fr.; Till-Masszi, G.: Einfluß von Thyreoidektomie und Thyroxinbehandlung auf den Sauerstoffverbrauch des Guérinschen Rattenkarzinoms und der Rattenhypophyse.
Krebsarzt 1959, S. 84

Matsuoka, S.: Relation between the thyroid gland and growth of tumor.
Ref. Amer. J. Cancer 15, S. 2842 (1931)

Meites, J.: Effects of thyroxine and thiouracil on induction of skin tumors in mice.
Cancer Res. 18, S. 176 (1958)

Mercier, L.; Gosselin, L.: Die Schilddrüse in einem Stamm von Krebsmäusen.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 41, S. 22 (1935)
- Die Schilddrüse in einem Fall baumförmigen Epithelioms der Brustdrüse der Maus.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 42, S. 14 (1935)
- La glande thyroide de souris cancéreuses après des injections répétées de thyroxine.
Ref. Amer. J. Cancer 24, S. 853 (1935)

Miller, O.J.; Gardner, W.U.: Genesis in intrasplenic ovarian grafts.
Cancer Res. 10, S. 233 (1950)
- The role of thyroid function and food intake in experimental ovarian tumorigenesis in mice.
Cancer Res. 14, S. 220 (1954)

Miscenko, I.: Von den endokrinen Drüsen bei experimentellem, blastomatösem Wachstum.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 28, S. 18 (1929)
- ; Fomenko; Burnas: Extrakte der endokrinen Drüsen bei experimentellem, blastomatösem Wachstum.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 28, S. 126 (1929)

Moratti, A.: Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Geschwülsten.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 36, S. 45 (1932)
- Ref. Zschr. Krebsforsch. 40, S. 204 (1934)

Morimoto, S.: Der Einfluß der Thyreoidektomie auf das Teerkarzinom.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 38, S. 54 (1933)

Morris, D.M.; Wolff, F.F.; Upton, A.C.: The influence of the thyroid gland on the survival of rats and mice bearing transplanted lymphoid leukemia.
Cancer Res. 17, S. 325 (1957)

Mündnich, K.; Zühlke, D.: Zur Ausschaltung von Hypophysenfunktion bei Krebskranken.
Münch. med. Wschr. 1959/II, S. 1437

Murohara, N.: The relation between the thyroid gland and tumor growth.
Ref. Amer. J. Cancer 15, S. 2842 (1931)

Naamé: Cancer and opotherapy.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 27, S. 74 (1928)

Naegeli, Th.: Kropf und Krebs mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe.
Strahlentherapie, Sonderband 34, S. 124 (1956)

Nida, S. von: Ergebnisse der hormonellen Behandlung des weiblichen Mamma-Carcinoms.
Chirurg 1951, S. 401

Niedermayer: Zit. nach Fromme und Naegeli.

Nishida, S.: Eine experimentelle Studie über die Wirkung der Schilddrüsenfunktion auf das Wachstum der malignen Tumoren.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 43, S. 81 (1936)

Nozu, Y.: Über den Einfluß der Extirpation der Schilddrüse auf das Wachstum des Brown-Pearce'schen Karzinoms.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 45, S. 70 (1937)

Oeser, H.: Zukünftige Krebsbekämpfung.
Dtsch. Gesd.wes. 1947, S. 177

Opitz: Über die Biologie der Strahlenbehandlung des Krebses.
Arch. Gynäk. 120, S. 175 (1923)

Ottoman: siehe Jaffe

Page, F.; Bishop, W.: Recurrent carcinoma of the female breast entirely disappearing under the persistent use of thyroid extract continued for eighteen months.
Lancet 1898/I, S. 1460

Patras, M.C.: siehe Ferguson

Perez, G.: Carcinom des Larynx. Atrophie der Glandula thyreoidea.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 14, S. 175 (1914)

Picha, E.: Thyreostatica bei Carcinom.
Wien. med. Wschr. 1953, S. 154 f.

Reding, R.: Schilddrüse, Hypophyse und Krebs.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 51, S. 79 (1941)

Rein, H.; Schneider, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956, S. 311

Reiss, M.; Balint, J.: Thyreoidektomie und Tumorwachstum.
Med. Klin. 1934/I, S. 706

Repert, R.W.: Breast carcinoma study: Relation to thyroid disease and diabetes.
Ref. Cancer 1, S. 354 (1953)

Rimbach, E.: Der Einfluß der Strumektomie bei der Entwicklung des Corpuscarcinoms.
Zbl Gynäk. 1954/II, S. 1254

Rochat, P.L.; Schafter, O.: L'hypothyroidie, est-elle un facteur favorisant dans la genèse du cancer?
Schweiz. med. Wschr. 1954, S. 868

Rosenthal, E.: siehe Goldzieher

Samuels, J.: Erfahrungen über die Endokrinotherapie des Karzinoms.
Arch. Geschwulstforsch. 8, S. 204 (1955)

Sannié, C.; Alphandéry, M.F.: L'action des glandes endocrines des extraits d'organes et des hormones sur le cancer.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 45, S. 41 (1937)

Sassen, W.: siehe König

Sauerbruch, F.: Zit. nach Issels

Schafter, O.: siehe Rochat

Schmauß, A.K.: Wirkungsmechanismus der Hormontherapie beim Mammakarzinom und die Aussichten der prophylaktischen Hormonanwendung zur Verbesserung der Behandlungsresultate.
Arch. Geschwulstforsch. 7, S. 226 (1954)

Schmidt, Günter: Basedow und Karzinom.
Wien. med. Wschr. 1953, S. 199

Schmidt, Hans W.: Untersuchungen über die Cholinesterase bei Krebskranken und Tumormäusen.
Schweiz. med. Wschr. 1947, S. 458

Schneider, M.: siehe Rein

Schwartz, S.: siehe Gross

Sciesiński, K.: Über den Einfluß von Hypophysenvorderlappen- und Schilddrüsenextrakten auf die Entstehung und den Verlauf von Tiergeschwülsten.
Ref. Z. org. ges. Chir. 60, S. 247 (1932)

Seeger, P.G.: Krebsarzt 1951, S. 233

Sheild, A.M.: The results of operation in 60 cases of malignant disease of the breast.
Lancet 1902/I, S. 643

Shirlaw, J.Th.: Rechtfertigung für die Behandlung inoperabler Carcinome mit Fütterung von Drüsensubstanz.
Ref. Zbl. ges. Chir. 3, S. 745 (1913)

Sommers, S.C.: Endocrine abnormalities in women with breast cancer.
Lab. Invest. 4, S. 160 (1955)

Spencer, J.G.C.: The influence of the thyroid in malignant disease.
Brit. J. Cancer 8, S. 393 (1954)

Stocks, P.: Cancer and goitre.
Biometrika 16, S. 364 - 400 (1924)

Stöger, R.: Vorschlag zu einer leicht durchführbaren Krebsprophylaxe.
Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1949

- Zur Frage der Krebsprophylaxe.
Krebsarzt 1949, S. 241
- Die allgemeine Krebsdisposition und ihre Beziehung zur Krebskrankheit.
Wien. med. Wschr. 1950, S. 318
- Neue interne Behandlung von Krebsmetastasen beziehungsweise metastatischen Rezidiven der Krebskrankheit.
Wien. med. Wschr. 1950, S. 348
- Ermöglichung der Operation bisher inoperabler Krebsfälle durch interne Therapie.
Wien. med. Wschr. 1950, S. 785
- Zur Notwendigkeit einer internen Nachbehandlung nach Krebsoperationen bzw. Bestrahlungen und praktische Vorschläge zu ihrer Durchführung ("Hyperergisierungstherapie").
Krebsarzt 1951, S. 232
- Med. Klinik 1951, S. 618
- Zum Problem Basedow und Karzinom.
Wien. med. Wschr. 1953, S. 543
- Versuche zur Krebsprophylaxe.
Heilkunst 67, S. 109 (1954)

Stuart-Low, W.: Thyroidectomy and a theory of cancer causation.
Lancet 1909/II, S. 1138

Sugiura, K.: Der Einfluß von Hormonen auf das Wachstum von Karzinomen, Sarkomen und Melanomen bei Tieren.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 46, S. 186 (1937)

Templeton, R.D.: siehe Ferguson

Theilhaber, A.: Die Entstehung und Verhütung der Rezidive nach Beseitigung der Carcinome.
Strahlentherapie 1920, S. 227

Till-Masszi, G.: siehe Masszi

Trauner, R.: siehe Heindl

Truttwin, H.: Medizin, Chemie und Krebs.
Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1954, S. 95

Tutaiev, G.V.; Isichenko, N.A.; Filippowa, E.N.: Die Rolle der Schilddrüse bei der Entwicklung des Teerkrebses.
Ref. Zschr. Krebsforsch. 48, S. 131 (1939)

Upton, A.C.: siehe Morris

Viallier, J.: siehe Dargent

Warburg, O.: Über die Entstehung der Krebszellen.
Naturwissenschaften 1955, S. 401

Weichhardt, W.: Hat die Beeinflussung des Stoffwechsels Einfluß auf das Wachstum bösartiger Tumoren?
Zschr. exper. Med. 90, S. 297 (1933)
- Klin. Wschr. 1933/II, S. 1060

Welbourn, R.B.: siehe Edelstyn

Wolff, F.F.: siehe Morris

Woods: Zit. nach Shirlaw

Wright: siehe Barnes

Yano, Y.: Growth of transplantable sarkoma in thyroidectomized rats.
Ref. Amer. J. Cancer 24, S. 408 (1935)

Zakrzewski, Z.: Über den Einfluß von Normalgeweben, insbesondere von Geweben endokriner Drüsen, auf das Wachstum von Jensen-Sarkomzellen in vitro.
Zschr. Krebsforsch. 30, S. 123 (1930)

Zühlke, D.: siehe Mündnich

Lebenslauf

Am 12. Mai 1935 wurde ich, Gottfried Christian Stolz, als zweiter Sohn des Pfarrers Gottfried Stolz und seiner Frau, der Nervenärztin Dr. med. Gertrud Stolz geborene Trepte, in Nordhausen am Harz geboren.

Nach der Übersiedlung nach Berlin besuchte ich hier die Grund- und Oberschule und bestand im Februar 1955 an der Gottfried-Keller-Schule in Berlin-Charlottenburg die Reifeprüfung mit "gut". Vom Sommersemester 1955 ab studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Am 8. August 1957 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung mit "gut".

Auch während der klinischen Semester studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Am 23. März 1961 bestand ich die Ärztliche Prüfung mit dem Urteil "sehr gut".